



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**Factores pronósticos no radiológicos de
conversión a esclerosis múltiple y discapacidad
de los síndromes clínicamente aislados**

Autor: Raúl Pelayo Vergara

Directores: Dra. Mar Tintoré Subirana / Dr. Xavier Montalbán Gairin

Departament de Medicina. Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2015



A Sonia,
mi colega, amiga y esposa.

A mis hijos, Sergio y Luis.

A mis padres y hermana.

“Without doubt there is not progress”

(CHARLES DARWIN)

“Capgiro el temps i amb records no viscuts
descric l'espai que ara mateix m'encercla
com un foc que no és foc, però que crema”.

(MIQUEL MARTÍ I POL)

AGRADECIMIENTOS

Se suele decir que el apartado de agradecimientos es el único de la tesis doctoral que realmente se lee. No sé si es cierto, pero lo que sí es verdad es que es el apartado que con más respeto escribo, quizá por miedo de olvidarme a alguna persona que merecería estar reflejado en estas páginas.

En este sentido, el verdadero agradecimiento (si se puede llamar así, dado que la enfermedad es un hecho totalmente involuntario y en gran parte azaroso) debería dirigirse a todos aquellos pacientes a los que he tenido que atender. No sólo a los que con paciencia toleraban mi inicial inexperiencia o que me tienen estima, sino también a aquellos con los que no pude establecer la relación o la complicidad adecuada, dado que todos forman parte del acerbo de mi aprendizaje humano y profesional. Y por supuesto a todos los que, con su forma de afrontar la enfermedad y especialmente la discapacidad, le confieren sentido a mi profesión, a la que sin duda amo y respeto profundamente.

Inicio la lista de agradecimientos con los directores de esta tesis, la Dra. Mar Tintoré y el Dr. Xavier Montalbán. Quisiera recalcar su valía profesional y científica, reconocida internacionalmente. En todo momento, mientras tuve el honor de formar parte de la Unida de Neuroinmunología Clínica (actualmente CEM-Cat) del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, me sentí apoyado y estimado por ellos. En dicha unidad aprendí como se puede aunar la máxima calidad profesional con la rigurosidad y el análisis científico; espero que las páginas que vienen a continuación sean al menos un modesto esbozo de todo ello.

Por supuesto, quisiera extender este agradecimiento a todos los compañeros que tuve en la unidad, especialmente a aquellos que aparecen como coautores en los artículos de la presente tesis, y a las enfermeras María José Vicente y Rosalía Hornos por su labor imprescindible en su buen funcionamiento.

Agradezco al Dr. Alex Rovira su necesaria colaboración como radiólogo en la realización de los diferentes artículos aquí expuestos, así como el haberme cedido algunas imágenes para la introducción de la tesis.

También a las Dras. Teresa Minoves y Dulce Moncho por su trabajo y consejo en la realización del estudio con potenciales evocado en los síndromes clínicamente aislados.

Al Dr. Xavier Vidal por su necesaria colaboración en el análisis estadístico y su capacidad de enfocarlo más allá de una simple conjunción de fórmulas y significaciones estadísticas.

A Josep Graells, por su labor a la hora de que el inglés de los artículos fuera lo más correcto posible.

A la Fundació de Esclerosis Múltiple (FEM), por su apoyo a favor de un mejor tratamiento y conocimiento de la enfermedad y su ejemplo de organización al servicio de la sociedad.

También quisiera agradecer a mis co-residentes en el Hospital Vall d'Hebron, los Dres. Pilar Delgado y Francisco Purroy, con los que todavía mantengo amistad y gratitud por las experiencias compartidas.

Aunque los estudios se realizaron durante mi periodo en el Hospital Val d'Hebron, alguno de los artículos y el conjunto de esta tesis han sido escritos mientras ejerzo mi profesión en el Institut Guttmann. Pasados nueve años desde que inicié este camino, he de reconocer que trabajar en esta institución fue una gran decisión, que no sólo ha transformado mi rumbo profesional, sino mi manera de entender la enfermedad y la vida. Agradezco la amistad y el compañerismo que se me brindó desde le primer momento, empezando por el conjunto de médicos con los que comparto el día a día y sin olvidarme del resto de profesionales (enfermeros, terapeutas, fisioterapeutas, psicólogos, logopedas, auxiliares, administrativos),

incluyendo al equipo directivo que ha confiado en mi labor. Espero que los siguientes años sigan siendo fructíferos para todos en nuestra tarea de atender y comprender la discapacidad de origen neurológico.

Acabo esta lista de agradecimientos con aquellos mas cercanos. Aquí incluyo a mi suegra, Esther, que desde que vivo en Barcelona ha sido mi madre en Cataluña, ahora que estoy lejos de mi verdadera madre.

Agradecer a mi madre y mi padre, Celia y Santos, todo el sacrificio que han hecho para ser lo que soy. Ahora que soy padre valoro como nunca su desprendimiento y amor hacia mí. Y agradecer a mi hermana, María, la alegría con la que me iluminaba los días de estudio de la carrera en Valladolid.

A mis hijos, Sergio y Luis, por cada abrazo, cada juego, cada sueño, cada año en el que me enseñan el único sentido real de la vida, la de perpetuarnos en ellos.

Y a Sonia, mi mujer, mi colega y amiga. Con ella a mi lado empecé mi andadura en Barcelona como médico; espero que nuestros pasos continúen juntos toda la vida.

ÍNDICE

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Abreviaturas | 15 |
| 2. Introducción | 21 |
| 2.1 La esclerosis múltiple | 23 |
| 2.1.1 Impacto social y económico de la EM | 23 |
| 2.1.2 Factores implicados en la aparición de EM | 24 |
| 2.1.2.1 Factores ambientales | 24 |
| 2.1.2.2. Factores genéticos | 25 |
| 2.1.3 Mecanismos de la enfermedad | 26 |
| 2.1.3.1 Anatomía patológica | 26 |
| 2.1.3.2 Patogenia | 28 |
| 2.1.3.3 Fisiopatología | 29 |
| 2.1.4 Clínica | 30 |
| 2.1.5 Diagnóstico | 38 |
| 2.1.5.1 Criterios diagnósticos | 38 |
| 2.1.5.2 Resonancia magnética | 39 |
| 2.1.5.3 Marcadores bioquímicos de la EM. Análisis del LCR | 46 |
| 2.1.5.4 Los potenciales evocados | 50 |

Factores pronósticos no radiológicos de los SCA

| | |
|---|------------|
| 2.1.6 Tratamiento | 54 |
| 2.1.6.1 Tratamiento del brote | 54 |
| 2.1.6.2 Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad.... | 54 |
| 2.1.6.3 Tratamiento sintomático y rehabilitador | 59 |
| 2.2 El síndrome clínicamente aislado | 62 |
| 2.2.1 Definición | 62 |
| 2.2.2 Factores ambientales y genéticos de conversión a EMCD | 65 |
| 2.2.3 Factores clínicos de conversión en EM y discapacidad a largo plazo | 66 |
| 2.2.4 La RM en el SCA | 67 |
| 2.2.5 Las BOC y otros biomarcadores de fluidos corporales en el SCA | 73 |
| 2.2.6 Diagnóstico diferencial | 76 |
| 2.2.7 Tratamiento | 77 |
| | |
| 3. Presentación | 79 |
| | |
| 4. Hipótesis | 83 |
| | |
| 5. Objetivos | 87 |
| | |
| 6. Publicaciones | 91 |
| | |
| 7. Resumen de resultados | 111 |
| | |
| 8. Discusión | 117 |
| 8.1 SCA hemisféricos y polirregionales | 120 |
| 8.2 Papel pronóstico de los PEMMs en los SCA | 124 |

| | |
|---|-----|
| 8.3 ¿La presencia de Ac anti-MOG y anti-MBP en los SCA confiere un mayor riesgo de conversión a EM? | 130 |
| 9. Bibliografía | 137 |
| 10. Anexo | 185 |

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

En la lista de abreviaturas se ha decidido mantener el acrónimo de la forma en castellano en los casos en los que existe la suficiente literatura médica que asiente su uso. En el resto de los casos se ha optado por mantener su forma en inglés por su uso habitual, introduciendo una traducción del término junto a su transcripción original.

Ac: Anticuerpos

AG: Acetato de glatirámero

ApoE: Apolipoproteína E

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro (brain-derived neurotrophic factor)

BOC: Bandas oligoclonales

EAD: Encefalitis aguda diseminada

EAE: Encefalomiелitis alérgica experimental

EDSS: Escala expandida del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*)

EM: Esclerosis múltiple

EMA: *European Medicines Agency*

EMCD: Esclerosis múltiple clínicamente definida

EMCP: Esclerosis múltiple clínicamente probable

EMDAL: Esclerosis múltiple con apoyo del laboratorio

EMPAL: Esclerosis múltiple probable con apoyo de laboratorio

EMPP: Esclerosis múltiple primariamente progresiva

EMPR: Esclerosis múltiple progresiva recidivante

EMRR: Esclerosis múltiple recurrente-remitente

EMSP: Esclerosis múltiple secundariamente progresiva

FDA: *Food and Drug Administration*

GWAS: Estudios de asociación del genoma completo (*Genome-wide association study*)

HLA: Antígenos leucocitarios humanos (*human leukocyte antigen*)

IFN: Interferón

IFNAR: Receptor del interferón α/β (*interferón- α/β receptor*)

IFNr: Regulador de interferón (*interferon productor regulator*)

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleucina

IP: Proteína inducida por el interferón (*interferon γ inducible protein*)

LCR: Líquido céfalo-raquídeo

LFA: Antígeno asociado a la función de los leucocitos (*leucocyte function-associated antigen*)

MAG: Glucoproteína asociada a la mielina (*myelin associated glycoprotein*)

MBP: Proteína básica de la mielina (*myelin basic protein*)

MOG: Glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*)

MMP: Metaloproteinasas de la matriz extracelular (*matrix metalloproteine enzymes*)

MSFC: Escala funcional compuesta de esclerosis múltiple (*Multiple Sclerosis Functional Composite*)

MxA: Proteína antiviral (*mixovirus resistance gene A*)

MTX: Mitoxantrona

Nfl: Neurofilamentos

NTZAb: Natalizumab

NO: Neuritis óptica

NMO: Neuromielitis óptica

PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*

PD: Proteína de muerte celular programada ()

PDL: Ligando de muerte programada (*programmed cell death protein ligand*)

PEs: Potenciales evocados

PEATs: Potenciales evocados auditivos de tronco

PEM: Potenciales evocados motores

PEMMs: Potenciales evocados multimodales

PESs: Potenciales evocados somatosensitivos

PEVs: Potenciales evocados visuales

PEVmf: Potenciales evocados visuales multifocales

RM: Resonancia magnética

SCA: Síndrome clínicamente aislado

SF: Sisistema funcional

SNC: Sistema nervioso central

sVCAM: molécula de adhesión celular vascular (*soluble vascular cell adhesion molecule*)

TCO: Tomografía de coherencia óptica

Th: Células T colaboradoras (*T helper cells*)

TIMP: Inhibidor tisular de la metaloproteinasa (*tissue inhibitor of metalloproteinase*)

TNF α : Factor de necrosis tumoral α (*tumoral necrosis factor α*)

TOB1: Factor de transcripción regulador de la proliferación linfocitaria (*transducer of ERBB 2,1*)

TRAIL: Ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*)

Tregs: Células T reguladoras (*Regulatory T cells*)

VEB: Virus de Epstein-Barr

VLA: Antígeno de activación tardío (*very late antigen*)

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

2.1 LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica y degenerativa que afecta de forma selectiva al sistema nervioso central (SNC). Representa la primera causa de discapacidad de origen no traumático en adultos jóvenes. La edad de inicio de la enfermedad suele situarse entre los 20 y 40 años.

La prevalencia de la EM en España fluctúa entre 40 y 125 casos por cada 100000 habitantes, con una incidencia de 3-4 nuevos casos por 100000 habitantes y año ¹⁻⁵. Estos datos sitúan a nuestro país en una franja de prevalencia de EM moderada-alta, observándose un aumento de la prevalencia e incidencia de casos en los estudios más recientes comparados con los previos.

El origen de la EM sigue en estudio. La teoría más aceptada incluye la combinación de factores tanto ambientales como genéticos. No obstante, y pese a la ingente literatura sobre el tema, aún no se ha identificado con exactitud la sucesión de fenómenos que intervienen en el desarrollo y cronificación de la enfermedad.

2.1.1 Impacto social y económico de la EM

Es fácil entender el impacto socio-económico individual que tiene una enfermedad crónica que potencialmente puede provocar una discapacidad muy importante, y cuya edad media de inicio se encuentra alrededor de los 30 años. Supone un elevado coste económico para la sociedad, teniendo en cuenta que la esperanza de vida media de los enfermos con EM sólo se reduce de 5 a 10 años ⁶ y que hay que valorar, además de los costes farmacológicos y hospitalarios, los costes laborales y sociales. Así, algunos estudios han calculado que el coste anual de la EM por paciente en Cataluña sería cercano a 24.000 euros anuales⁷, lo que supone un gasto superior a los 1000 millones de euros anuales en todo el estado

2.1.2 Factores implicados en la aparición de EM

Se desconoce actualmente la etiología de la EM, aunque la mayoría de autores está de acuerdo que son necesarios tanto factores ambientales como una susceptibilidad genética ^{8,9}.

2.1.2.1 Factores ambientales

Si se observa en un mapa la distribución de la EM^{10,11} es posible describir la existencia de un gradiente norte-sur en relación a la distancia al ecuador. No obstante, si analizamos más detenidamente los datos epidemiológicos, nos encontramos con zonas relativamente cercanas que presentan importantes diferencias en cuanto a la incidencia y prevalencia de la EM. La distribución a su vez se ve modificada por el hecho de que influye más el lugar en donde uno vivió durante la infancia que el de los lugares donde emigró posteriormente. Recientemente, diferentes estudios han apreciado un aumento de la incidencia, principalmente en mujeres, y un menor gradiente norte-sur en Europa, aun teniendo en cuenta los cambios en los criterios diagnósticos y la mayor precocidad en el diagnóstico durante los últimos años ^{5,12-14}. Todos estos datos indican la existencia de una influencia ambiental en el desarrollo de la EM. Entre los agentes potencialmente responsables, los más estudiados han sido los infecciosos¹⁵. Así, diferentes estudios ha relacionado el virus de Epstein-Barr (VEB) con la EM ¹⁶⁻¹⁸ y también se han encontrado similitudes entre la proteína básica de la mielina (MBP) y la estructura del VEB, lo que podría explicar reacciones cruzadas que podrían inducir desmielinización¹⁹. A su vez, se ha descrito una relación entre la edad de la primoinfección por VEB y el desarrollo de EM (los pacientes con EM tendrían una primoinfección más tardía que la población general)²⁰. Este último dato enlaza el factor vírico con la llamada hipótesis de la hiperhigiene, que relaciona la inmadurez de un sistema inmune que convive con ambientes urbanos cada vez menos expuestos a agentes infecciosos, y por lo tanto más proclives a respuestas aberrantes en el momento en el que se produce el contacto con los mismos.

Otros factores ambientales cuya relación con la EM ha cobrado fuerza los últimos años son el déficit de vitamina D ²¹⁻²⁹, y el tabaco ^{27,30,31}. El papel de la vitamina D se puede

explicar por su función en el sistema inmunológico, disminuyendo la proliferación de linfocitos activados, la síntesis de IgG y la expresión de diferentes citosinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF α) o la interleucina (IL) 1, aumentando la diferenciación de monocitos a macrófagos^{32,33}. A nivel más específico de la EM, se ha visto que inhibe la proliferación de los linfocitos T CD4+, aumentando la proporción de células T reguladoras y que interacciona con el locus mayor de histocompatibilidad que determina la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad³⁴⁻³⁶. Menos evidencia hay sobre su potencial uso terapéutico. Así, aunque la vitamina D parece prevenir la encefalitis alérgica experimental (EAE) si se administra antes de la activación de dicha enfermedad³⁷, los estudios en humanos no han podido demostrar un beneficio de los suplementos de vitamina D³⁸⁻⁴¹. Por otra parte, cada vez se acumula más evidencia sobre el papel nocivo del tabaco en el inicio y desarrollo de la EM. Tras varios estudios que parecían apuntar en esta dirección⁴², un estudio europeo multicéntrico demostró una asociación entre el tabaco fumado y el riesgo de desarrollar la enfermedad⁴³. Este riesgo también se vería incrementado en los fumadores pasivos⁴⁴. Menos consistentes parecen ser los resultados que relacionan el tabaco con un peor curso de la enfermedad, aunque diferentes estudios parecen apuntar en este sentido⁴⁵⁻⁴⁷. Para explicar esta asociación se ha aducido que tanto la posible interacción del tabaco con factores genéticos y ambientales, como su asociación con títulos elevados de anticuerpos (Ac) contra el VEB, podrían estar detrás de esta relación^{44,48}.

2.1.2.2 Factores genéticos

Ya desde las primeras descripciones de la enfermedad se identificó la existencia de casos de agregación familiar de la enfermedad^{49,50}, pero no fue hasta 1972 que se publicó la primera asociación genética con los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I^{51,52}. A partir de entonces, a pesar de los importantes avances que los estudios nos han dado, no comprendemos de manera completa el papel de la genética en la etiopatogenia de la EM.

La asociación con los antígenos HLA, no obstante, no presenta una elevada fuerza, además de mostrarse heterogénea en función de las diferentes regiones⁵³⁻⁵⁷. Por otra parte, múltiples estudios han identificado distintos genes candidatos a tener influencia en la génesis y evolución de la EM⁵⁸⁻⁶⁵, casi siempre en relación a diferentes polimorfismos de citoquinas o receptores moleculares que intervienen en los procesos inflamatorios. El uso reciente de sistemas, como el de *microarrays* o nuevos enfoques como los estudios de asociación del genoma completo (*Genome-wide association study, GWAS*) que permiten abordar el tema a mayor escala, nos permitirá en un futuro próximo encajar mejor el conocimiento de la expresión de los diferentes genes implicados con el resto de hallazgos fisiopatológicos, la clínica y la respuesta terapéutica⁶⁶⁻⁶⁹. En estos estudios se ha conseguido una mayor especificación de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad relacionados con la susceptibilidad a la enfermedad (el DRB1*15:01 parece el de mayor fuerza de asociación), una corroboración de potenciales *loci* asociados y la identificación de nuevos *loci*, principalmente aquellos implicados en la diferenciación de las células Th1 (linfocitos T colaboradores tipo 1). A su vez, estas técnicas pueden ser útiles para abordar posibles vías terapéuticas en relación a las moléculas de adhesión celular⁷⁰.

Por otra parte, la EM tiene una recurrencia familiar que varía desde el 30% en gemelos monocigotos al 5% en gemelos dicigotos o el 2% en hijos de un enfermo de EM^{8,71-75}, lo que incide en la idea de un componente genético de la enfermedad.

2.1.3 Mecanismos de la enfermedad

2.1.3.1 Anatomía patológica

El marcador clásico que ha definido y dado el nombre a la EM es la formación de placas escleróticas en la sustancia blanca del SNC^{76,77}, y que no deja de representar el estadio final de un proceso en el que intervienen fenómenos inflamatorios, desmielinizantes y de remielinización, así como de depleción oligodendrocítica y

astrocitosis. No obstante, el orden en la que estos procesos se entrelazan no deja de estar exento de polémica en el momento actual^{78,79}.

Las placas guardan relación con estructuras vasculares de pequeño y mediano tamaño y muestran predilección por la sustancia blanca periependimaria, nervio óptico, pedúnculos y láminas cerebelosas, aunque también en la corteza cerebral^{6,80}. Durante los últimos años se ha recalcado la importancia de las lesiones que se encuentran en la sustancia gris, que clásicamente pasaban más desapercibidas. También son frecuentes las lesiones medulares, habitualmente parcheadas y con predilección por los cordones laterales y posteriores. Ya desde las primeras descripciones de la enfermedad se observó que las placas apenas eran visibles con la técnica de hematoxilina-eosina, pero sí con las técnicas de tinción de la mielina (tinción de Loyez)^{7,81}.

A nivel macroscópico, sobretodo en cerebros de pacientes con una EM de larga duración, observamos atrofia cerebral cortical y dilatación ventricular, similar a la de otras enfermedades degenerativas.

Si analizamos las diferentes placas en el cerebro de un paciente con EM, podemos observar placas con estadios evolutivos diferentes : placas *activas* y placas *en sombra* o *shadow plaques*. En las placas *activas* se observa destrucción mielínica , apreciándose macrófagos con productos de degradación de la misma en sus márgenes; en su parte más externa también puede observarse una astrocitosis reactiva . En las placas crónicas inactivas el contenido celular es escaso, sin mielina y con una marcada gliosis; los oligodendrocitos son escasos y es raro encontrar macrófagos.

Más recientemente se ha demostrado de manera fehaciente la existencia de lesión axonal irreversible, incluso desde las fases más iniciales de la enfermedad^{8,9,82}, aunque ya Charcot había descrito dicha posibilidad^{10,11,76}. Dicha lesión axonal parece proporcional al grado de inflamación y probablemente es responsable de la discapacidad permanente de los pacientes con EM. Otro fenómeno que antes no se

consideraba era el de la remielinización. Hoy en día sabemos que las llamadas placas *en sombra* son áreas de remielinización defectuosa.

2.1.3.2 Patogenia

El evento principal del modelo patogénico actual de la EM es el aumento de la migración de linfocitos autorreactivos a través de la barrera hemato-encefálica. Se ha visto que los linfocitos Th1 y Th17 juegan un papel crucial en el inicio de la cascada inmunológica.^{83,84} que culmina con la formación de los infiltrados perivasculares de linfocitos CD8+, que son los responsables de las placas características de la enfermedad^{15,85,86}. No obstante, la especificidad antigénica de esta respuesta inflamatoria no queda clara. Cabría pensar que son las proteínas de la mielina las principales candidatas, pero recientemente se han detectado otras dianas que podrían mediar, por ejemplo, en el daño axonal^{16-18,87-90}.

Posteriormente las citoquinas proinflamatorias amplifican la respuesta inmunológica, en la que interviene linfocitos T y B, células plasmáticas, macrófagos y la microglía activada. La acción de la microglía sobre el oligodendrocito y la mielina está mediada por el complemento. El TNF α juega un papel en este proceso^{19,91,92}. A su vez, tal como se ha explicado en el apartado anterior, se produce lesión axonal proporcional a la infiltración de células T y microglía^{21-29,82,93-95}. Sabemos que también se acaba activando la microglía de una manera difusa, afectando a la sustancia blanca de aspecto normal^{27,30,31,96} y que se producen acúmulos de folículos de linfocitos-B a nivel meníngeo, responsables de la producción de Ac intratecales y de daño a nivel cortical^{49,50,97}.

En las fases secundariamente progresivas (SP) de la enfermedad encontramos áreas de desmielinización y de daño axonal que coexisten con acúmulos de proteína tau insoluble^{51,52,98}, mientras que en las formas primariamente progresivas (PP) el número de placas suele ser menor y los procesos inflamatorios son menos evidentes. No obstante, se ha observado la presencia de agregados inflamatorios meníngeos,

llegando a formar verdaderos folículos linfoides, sobre todo en aquellos pacientes con inicio precoz de la fase progresiva^{97,99,100}. Dichos folículos tienen gran cantidad de linfocitos B, células plasmáticas y en un 40% de los casos se pueden observar marcadores foliculares de células dendríticas. La presencia de estos agregados es más evidente en pacientes donde se observa mayor desmielinización y neurodegeneración en el córtex.

Por otra parte, sabemos que la progresión de la enfermedad depende en gran manera del daño axonal acumulado. La inflamación es en parte responsable de dicha pérdida, pero hay controversia sobre el peso de la lesión axonal que no dependería de ésta. Se baraja tanto la hipótesis de que la inflamación precedería al daño axonal, como la de que la lesión axonal sería previa a la reacción inflamatoria o, en todo caso, concomitante. Entre los mecanismos que explican el daño axonal se encontraría la exposición al óxido nítrico^{53-57,101,102}, el fallo energético por disfunción mitocondrial^{58-64,103,104}, la alteración de los canales iónicos¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ o la pérdida del soporte trófico por parte de la mielina y el oligodendrocito^{66,109,110}.

2.1.3.3 Fisiopatología

Con la desmielinización se produce un alteración de la conducción axonal, con un retardo en la misma (que puede medirse, por ejemplo, mediante los potenciales evocados (PEs)). Este fenómeno explica muchas de las manifestaciones clínicas, sobretodo de los brotes. A su vez, los axones parcialmente desmielinizados pueden generar descargas espontáneas que explican, por ejemplo, el síndrome de Lhermitte (sensación de descarga eléctrica al flexionar el cuello) o las mioquimias. Todos estos síntomas pueden exacerbarse con el aumento de la temperatura (como en el fenómeno de Uhthoff). Por otra parte, la transmisión efática entre axones vecinos es la responsable de los fenómenos paroxísticos.

La recuperación clínica puede suponer tanto que las fibras permanecen intactas tras la inflamación¹¹¹ como una remielinización que permita una recuperación de la función¹¹².

Como se ha indicado anteriormente, se asume que en las fases progresivas de la enfermedad el daño axonal juega un papel capital. Diferentes estudios parecen indicar que la edad del paciente puede ser más importante que el número de brotes a la hora de pasar a dicha fase progresiva^{113,114}. Esto nos podría hacer pensar que estamos ante una enfermedad con dos fases diferenciadas (desmielinizante-inflamatoria y neurodegenerativa), pero dado que se observa daño axonal desde las fases iniciales de la enfermedad podemos lanzar la hipótesis de que se pasa de una fase a otra cuando los mecanismos de compensación son sobrepasados¹¹⁵.

En la **figura 1**⁸ se resumen los mecanismos de la enfermedad explicados en este punto del presente trabajo, relacionando clínica, anatomía patológica y fisiopatología..

2.1.4 Clínica

Desde 1996 hasta 2013 de manera consensuada se ha utilizado una clasificación fenotípica de la enfermedad en la que se basa el presente trabajo¹¹⁶. Atendiendo a ella, más del 80% de los pacientes los síntomas de la enfermedad se inician con lo que llamamos brote¹¹⁷, afectando a una o, en ocasiones, varias localizaciones. El brote se define como un episodio o síntoma neurológico que persiste más de 24 h y que no puede atribuirse a otra causa que no sea la EM¹¹⁸. A este primer episodio compatible con un brote de EM lo llamamos síndrome clínicamente aislado (SCA) y es objeto de un apartado específico en el presente trabajo.

Posteriormente se suceden nuevos brotes, a los que le sigue una fase de remisión de los síntomas^{118,119}, de ahí el nombre de EM remitente-recurrente (EMRR). Esta forma de enfermedad es más del doble de frecuente en mujeres que en hombres y la frecuencia de estos episodios es muy variable. Con el tiempo, la recuperación es

Figura 1. Mecanismo patogénicos y fisiopatológicos de la EM (figura modificada, original de Compston & Coles, *Multiple sclerosis. The Lancet. Elsevier Ltd; 2008;*) (7).

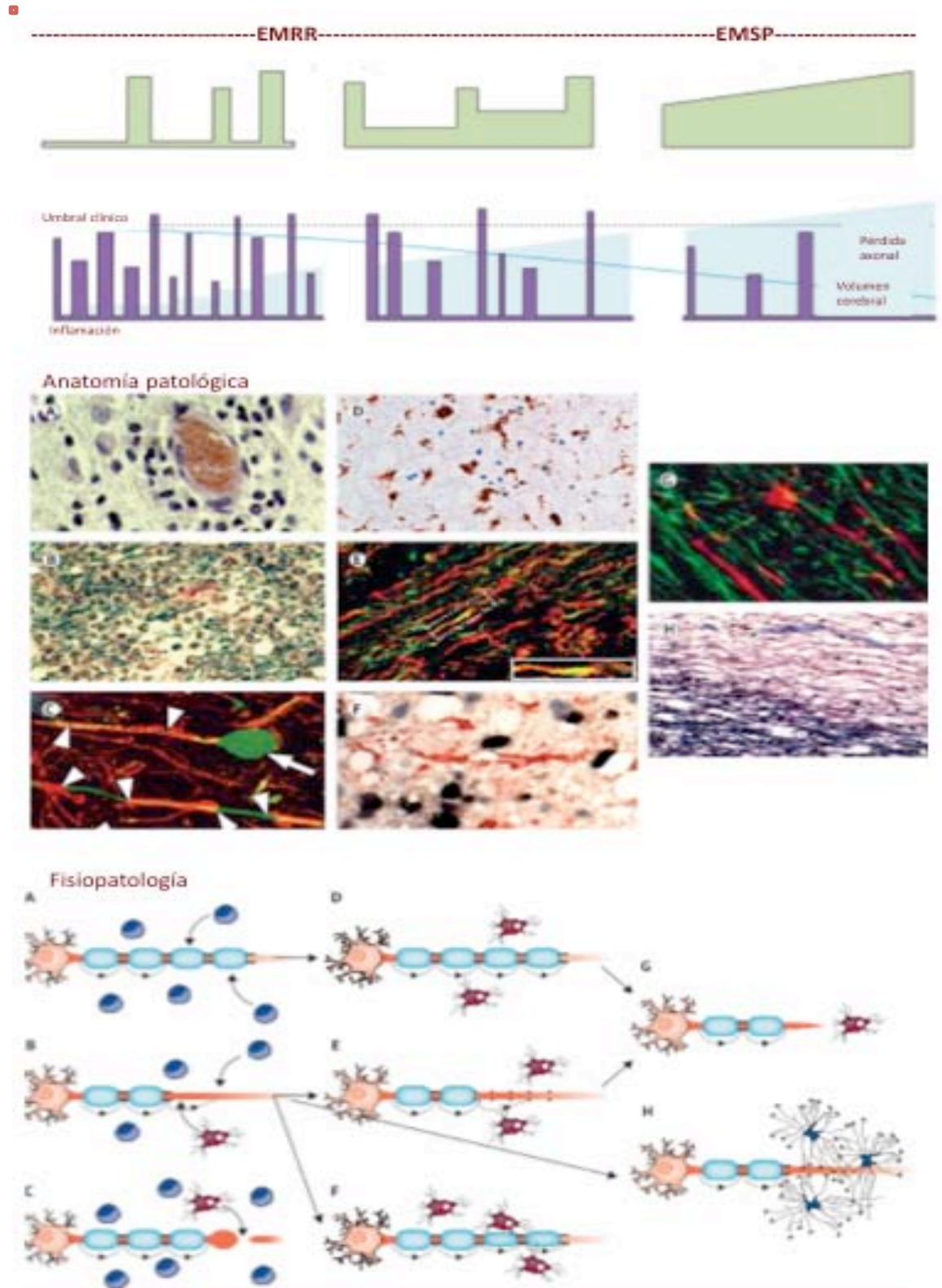


Figura 1: *Evolución de la enfermedad: la actividad inflamatoria en el SNC puede preceder al inicio de los síntomas incluso años. Las columnas representan brotes de la enfermedad, que disminuyen en frecuencia en fases SP, mientras la discapacidad se va acumulando. Anatomía patológica/Fisiopatología:* Primero podemos observar el infiltrado linfocitario perivascular^(A), lo que puede causar el bloqueo de la conducción aunque el axón se mantenga íntegro (A); en ^(B) y ^(C) se observan imágenes de desmielinización¹¹⁹ y de sección axonal⁸² respectivamente, que se corresponden a las fases B y C del apartado fisiopatológico de la figura; tras estos procesos se activa la microglía, que contribuye a la inflamación, pero también a limpiar los restos derivados de la mielina e iniciar la remielinización¹¹⁹(^(F))(se corresponde con F, en la que observamos al oligodendrocito intentando remielinizar el axón dañado); no obstante, puede ser que esto no ocurra, persistiendo el axón desnudo¹²⁰(^(E)) y redistribuyéndose los canales de sodio a lo largo del axón (E), contribuyendo a la neurodegeneración (G) que se corresponde con la imagen ^(G), en la que se observa en una placa en sombra oligodendrocitos y axones desmielinizados degenerados¹²¹; la microglía también puede permanecer perennemente activada en ausencia de linfocitos en la sustancia blanca de apariencia normal¹¹⁹ (^(D)) y contribuir a la lesión axonal en fases evolucionadas de la enfermedad (D); en respuesta a la lesión tisular crónica, se provoca fibrosis astrocitaria (^(H) y H), que supone una barrera mecánica para la remodelación.

menos completa, acumulándose síntomas y apareciendo deterioro progresivo independiente de los brotes hasta en un 65% de los pacientes¹²² (fase SP).

Entre un 10 y un 20% de los pacientes presentan desde el principio una clínica progresiva (EMPP) ¹²³⁻¹²⁶. Su edad de inicio es similar a la edad de inicio de la fase progresiva en aquellos pacientes con formas SP¹²². Más discutido es el término EM “benigna”, dado que a veces los estudios discrepan incluso en su definición. Su frecuencia varía del 10 al 20% en función de los estudios^{117,127}, pero como muchos

autores han apuntado, quizá estemos infravalorando el deterioro cognitivo en algunos pacientes que reciben dicha etiqueta^{128,129}.

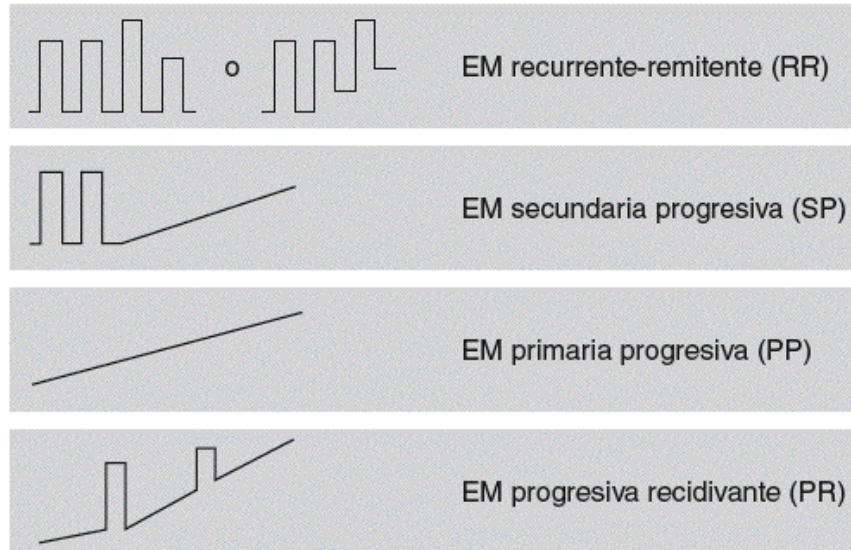
En 2013 un panel de expertos internacionales publicó una propuesta de modificación de esta clasificación¹³⁰. Así, divide las formas RR en activas o no activas en función de la presencia o no de brotes o de actividad radiológica, ya sea con la aparición de nuevas lesiones en T2 o de lesiones captantes. A su vez, divide las formas progresivas en activas y no activas (también en función de la aparición de brotes o actividad radiológica) y estas a su vez en formas que progresan o no, atendiendo a la progresión clínica mantenida en un tiempo especificado. En esta clasificación desaparecen las formas progresivas-recurrentes que se consideraban en la clasificación previa. En la **figura 2** se puede observar un gráfico con las diferentes formas de presentación de la enfermedad explicadas previamente.

Los síntomas iniciales de la enfermedad están descritos en el apartado de esta introducción dedicado a los SCA. Con la evolución de la enfermedad irán apareciendo una serie de síntomas crónicos que afectarán la vía piramidal, alterarán la sensibilidad (principalmente la propioceptiva), la visión, la coordinación y equilibrio, el control esfinteriano y el estado cognitivo del paciente^{81,119,131-133}. En la **tabla 1**^{81,133} se encuentra una relación de los signos y síntomas más comunes de la enfermedad.

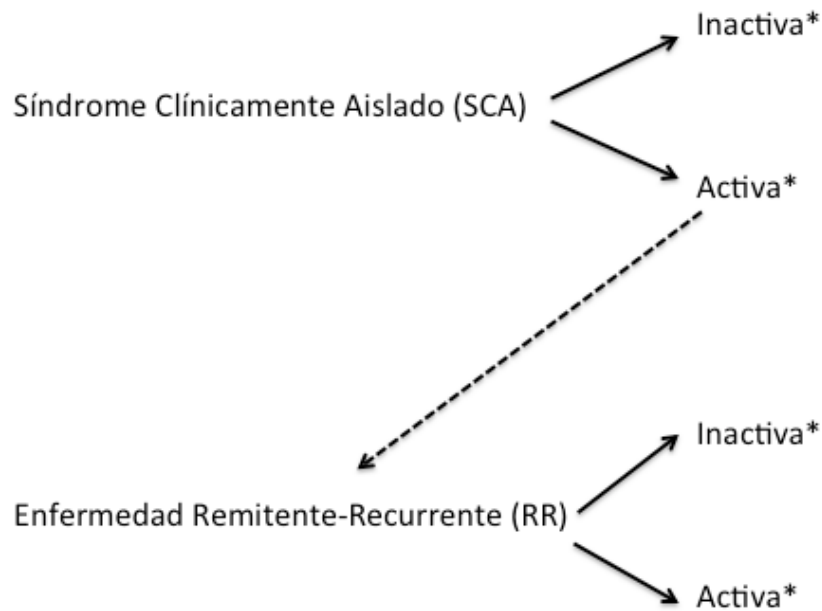
La escala más ampliamente usada en la clínica y en los estudios de la enfermedad es la EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)¹⁵. Es una escala con 20 grados y puntuaciones del 0 al 10 con incrementos de medio punto. Hasta 4,0 la puntuación depende de la combinación de 7 sub-escalas en relación a diferentes sistemas funcionales (SF) (piramidal, cerebelo, tronco, sensibilidad, esfinteriano, visual, mental) que a su vez puntúan del 0 al 5. A partir del 4,0 el factor que más incide en la puntuación es la capacidad de deambulación, la necesidad de ayudas técnicas y finalmente el grado de dependencia del paciente (ver **tabla 2**). Se trata pues de una escala con limitaciones^{117,134,135}, con una distribución de las puntuaciones bimodal (y que por tanto no tiene una distribución normal) y con un predominio de la facultad de deambulación sobre otros síntomas.

Figura 2. Formas clínico-evolutivas de la EM: a) Clasificación utilizada entre 1996-2013¹¹⁶ b) Propuesta de cambio actual¹³⁰

a)

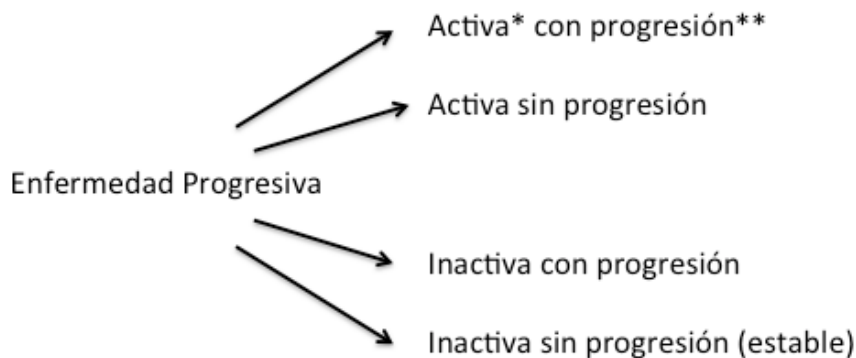


b)





Acumulación progresiva de discapacidad desde el inicio (PP)



Acumulación progresiva de discapacidad después de un inicio RR (SP)

- *La actividad estaría determinada por la tasa de brotes y/o la actividad medida por RM; ** Progresión medida por la evaluación clínica, al menos anual.*

Con el objeto de crear una medida continua y sensible al cambio, que a su vez englobase distintos aspectos de la EM se creó la escala MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*)¹³⁶, compuesta a su vez de tres subescalas. El MSFC valora tanto la función de la extremidad superior (*Nine Hole Peg Test*) y la marcha (test de los 25 pies) como aspectos cognitivos (*Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT*). En la práctica habitual esta escala tiene un uso más extendido como medida clínica en investigación. aspectos cognitivos (*Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT*). En la práctica habitual esta escala tiene un uso más extendido como medida clínica en investigación.

Además de la EDSS y MSFC caben destacar que pueden utilizarse diferentes escalas para medir síntomas específicos de la enfermedad como la fatiga^{138,139}, la calidad de vida^{140,141} o el estado funcional¹⁴².

Tabla 1. Síntomas y signos crónicos más frecuentes de la EM^{81,133}

| Síntomas o signos | Frecuencia (%) |
|--|-----------------------|
| Cognitivo/conductual | |
| Alteraciones cognitivas | 70 |
| Depresión-fatiga | 25-40 |
| Visual | |
| Pérdida visual y atrofia óptica | 65 |
| Pérdida de fibras nerviosas retinianas | 80 |
| Tronco y cerebelo | |
| Vértigo | 5-50 |
| Disartria | 50 |
| Ataxia de la marcha y tronco | 50-80 |
| Nistagmo | 85 |
| Médula espinal y tractos largos | |
| Pérdida sensitiva | 90 |
| Hiperreflexia | 90 |
| Debilidad de las extremidades superiores | 50 |
| Espasticidad | |
| Otras | |
| Autonómicas | |
| Alteraciones vesicales | 80 |
| Constipación | 70 |
| Alteraciones sexuales | hombres 75/mujeres 50 |
| Fatiga | >70 |

Tabla 2: Escala de discapacidad expandida de Kurtzke (EDSS)¹³⁷

| | |
|------------|---|
| 0,0 | Examen normal. Puntúa 0 en todos los SF |
| 1,0 | Sin discapacidad (1 en algún SF) |
| 1,5 | Sin discapacidad (1 en más de un SF) |
| 2,0 | Mínima discapacidad. Puntúa 2 en un SF |
| 2,5 | Mínima discapacidad. Puntúa 2 en dos SF |
| 3,0 | Moderada discapacidad. Puntúa 3 en un SF o 2 en tres SF |
| 3,5 | Deambula con moderada discapacidad. Puntúa 3 en un SF y 2 en uno o dos SF; o puntúa 3 en dos SF; o puntúa 2 en 5 SF |
| 4,0 | Deambula sin descanso ni ayuda 500 metros a pesar de una incapacidad importante en un SF |
| 4,5 | Capaz de caminar 300 metros sin ayuda ni descanso |
| 5,0 | Capaz de caminar 200 metros sin ayuda ni descanso |
| 5,5 | Capaz de caminar 100 metros sin ayuda ni descanso |
| 6,0 | Requiere ayuda unilateral para caminar 100 metros sin descanso |
| 6,5 | Requiere ayuda bilateral constante para caminar 20 metros. |
| 7,0 | Incapaz de caminar más de 5 metros sin ayuda, requiere silla de ruedas para los desplazamientos |
| 7,5 | Incapacidad de caminar más de unos pasos, puede requerir silla motorizada |
| 8,0 | Restringido a cama o silla, puede usar las manos y puede realizar la mayoría de tareas de autocuidado |
| 8,5 | Restringido a la cama, mantiene algunas funciones de autocuidado |
| 9,0 | Paciente encamado, totalmente dependiente, puede comunicarse y comer |
| 9,5 | Encamado, con dificultades para tragar e incapaz de comunicarse |
| 10 | Muerte debida a EM |

2.1.5 Diagnóstico

2.1.5.1 Criterios diagnósticos

Hoy en día, desde un punto de vista conceptual, para poder diagnosticar una EM se utilizan los términos de diseminación en tiempo y espacio de las lesiones inflamatorias desmielinizantes. No existe un marcador totalmente específico de la enfermedad que por sí solo nos facilite el diagnóstico. Además, antes de enfocar el diagnóstico, se debe de una manera razonable haber descartado otras explicaciones para la clínica del paciente. No obstante, durante los últimos años, el avance de los estudios clínicos y principalmente de la RM, ha supuesto un cambio radical en la mejoría diagnóstica.

En 1983 se empezaron a utilizar los criterios de Poser¹⁴³, en los que se estructuraba el concepto de diseminación en el tiempo y espacio, usando principalmente la clínica, pero ayudándose de los PEs y del análisis del LCR. En estos criterios se utiliza, entre otros, el término EM clínicamente definida (EMCD) cuando un paciente ha presentado un segundo episodio compatible con un brote en el contexto de una EMRR. La publicación de estos criterios coincidió con el inicio del uso clínico de la RM. En cuanto hubo literatura suficiente para establecer unas bases diagnósticas radiológicas de la enfermedad¹⁴⁴⁻¹⁴⁷, un panel de expertos estableció los llamados criterios de McDonald¹⁴⁸ (año 2.000). En ellos la RM se convertía en la exploración paraclínica principal, perdiendo peso los PEs (sólo los potenciales evocados visuales (PEVs) se mantenían) y la determinación de las bandas oligoclonales (BOC) en el LCR. Con dichos criterios se mejoró la sensibilidad y especificidad diagnóstica y en algunos casos era posible hacer un diagnóstico de la enfermedad en un paciente con SCA en el que se establecía un seguimiento radiológico, antes del segundo episodio. En 2.005 se realizó una actualización de los criterios (ver **tabla 3**)¹⁴⁹ y más recientemente, en 2.011, se publicó la última modificación (ver **tabla 4**)¹⁵⁰, en la que se recogían diversas contribuciones, principalmente las del grupo de investigación MAGNIMS¹⁵¹⁻¹⁵³. Así, como criterio de diseminación en espacio se utilizan los criterios radiológicos de Swanton^{151,154} y como diseminación

en tiempo se considera la presencia de lesiones asintomáticas captantes y no captantes en una misma RM o la aparición de nuevas lesiones en una RM realizada tras la basal, independientemente de cuando se realice¹⁵³. Con estos nuevos criterios, podemos llegar a diagnosticar la EM en algunos casos de SCA con su primera RM.

2.1.5.2 Resonancia magnética

La RM es la técnica más sensible en la detección de lesiones desmielinizantes del SNC¹⁴⁷. Su utilidad diagnóstica es indudable, sobretodo en las fases iniciales de la enfermedad, pero además tiene una utilidad en la monitorización clínica y terapéutica y cada vez tenemos más información de su valor pronóstico¹⁵⁵⁻¹⁶⁰. Si bien teóricamente es posible diagnosticar una EM tras dos brotes clínicos sin ayuda de la neuroimagen¹⁴⁸, en nuestro medio parece poco recomendable no realizar una RM craneal ante la sospecha de la enfermedad¹⁶¹. Además, ésta se debería complementar con un estudio medular en el caso de pacientes con sospecha de enfermedad y RM craneal normal¹⁶² o en aquellos casos en los que la RM craneal no sea concluyente¹⁶³.

Los estudios convencionales de RM deben realizarse preferentemente en equipos de alto campo (1,5 – 3 Teslas). En los estudios cerebrales son preferibles las imágenes ponderadas en densidad protónica y T2 que las más convencionales *spin echo*¹⁶⁴. Las secuencias *fast-FLAIR* se pueden usar de forma complementaria a las T2, y son muy sensibles en la detección de lesiones en el cuerpo calloso y yuxtacorticales en los planos sagital y transversal¹⁶⁵. La resolución de los planos debe ser isotópica y el grosor entre 3 y 5 cm. Por otra parte, la inyección de contraste paramagnético (Gadolinio) en combinación con las secuencias potenciadas en T1 nos permite detectar lesiones con actividad inflamatoria¹⁵⁷. Dicho realce puede adoptar diferentes formas (nodular, anillo completo, anillo incompleto).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de McDonald (revisados por Polman, 2005)¹⁴⁹

| Brotos | Lesiones en exploración | Pruebas adicionales necesarias |
|-----------------|-------------------------|---|
| 2 o más | 2 o más | Ninguna |
| 2 o más | 1 | Diseminación en el espacio: RM* 2 o más lesiones en RM y LCR positivo Aparición de un nuevo brote en localización diferente |
| 1 | 2 o más | Diseminación en tiempo: RM** Segundo brote clínico |
| 1 (monosint.) | 1 | Diseminación en el espacio: RM* 2 o más lesiones en RM y LCR positivo Diseminación en tiempo: RM** Segundo brote clínico |
| Forma PP | | Un año de progresión de la enfermedad y dos de las siguientes: a) 9 o más lesiones con PEV alterados b) Al menos dos lesiones focales medulares en la RM (T2) c) LCR positivo (BOC +/- elevado índice IgG) |

* 3 - 4 criterios de Barkhof. ** Lesión activa diferente a la sintomática > 3 meses después del brote o lesión nueva en T2 > 1 mes tras el brote.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de McDonald (revisados por Polman, 2010)

| Brotos | Lesiones en exploración | Pruebas adicionales necesarias |
|---------------|-------------------------|---|
| 2 o más | 2 o más | Ninguna |
| 2 o más | 1 | Diseminación en el espacio: RM* Aparición de un nuevo brote en localización diferente |
| 1 | 2 o más | Diseminación en tiempo: RM** Segundo brote clínico |
| 1 (monosint.) | 1 | Diseminación en el espacio: RM* Aparición de un nuevo brote en localización diferente Diseminación en tiempo: RM** Segundo brote clínico |
| Forma PP | | Un año de progresión de la enfermedad y dos de las siguientes: a) ≥ 1 lesión en una localización característica b) Al menos dos lesiones focales medulares en la RM (T2) c) LCR positivo (BOC +/- elevado índice IgG) |

* ≥ 1 lesión en 2-4 áreas (Swanton) ** Presencia simultánea de lesiones activas y no activas o *lesión nueva en T2 > 1 en cualquier momento.*

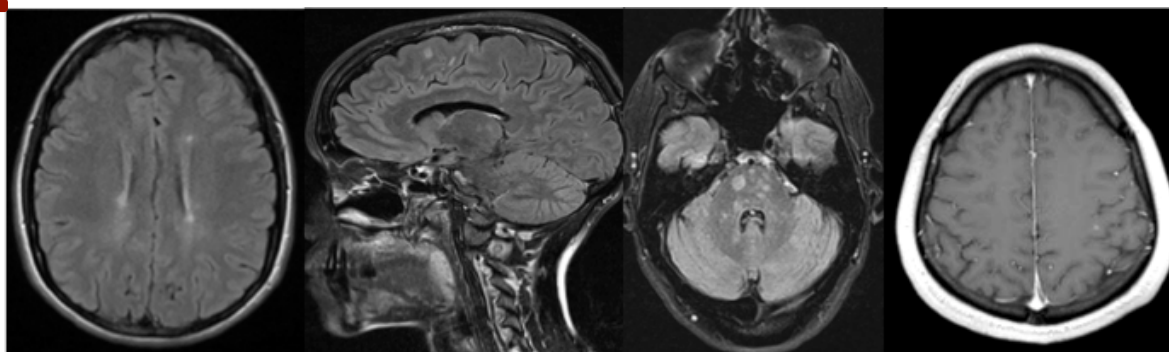
Durante el desarrollo de la RM como herramienta diagnóstica en la EM se han establecido diferentes criterios para definir la diseminación en el espacio, quizá los de Paty¹⁶⁶ y Fazekas¹⁴⁶(ver **tabla 5**) fueron los más utilizados inicialmente. Posteriormente Barkhof *et al.*¹⁴⁴ expusieron unos nuevos criterios que demostraron una mayor sensibilidad y especificidad que los previos¹⁴⁵. Barkhof *et al.* estableció un modelo de acumulación probabilística de 4 criterios: a) Una lesión captante de gadolinio o nueve lesiones hiperintensas en T2; b) una lesión infratentorial; c) una lesión yuxtacortical; d) tres lesiones periventriculares (ver **figura 3**). No obstante, fue su conversión a criterios de características dicotómicas por parte de Tintoré *et al.*¹⁴⁵ (usando como punto de corte el cumplimiento de 3 o 4) lo que facilitó su adopción por parte del panel de expertos que elaboró la primera edición de los llamados criterios de McDonald¹⁴⁸. A la hora de su redacción, se introdujo la posibilidad de sustituir una lesión cerebral por una medular, dada su alta especificidad^{167,168}. La otra opción que se establecía en los criterios de McDonald para determinar diseminación en el espacio era la presencia de dos lesiones características junto BOC en el LCR. Esta posibilidad presenta una mayor sensibilidad y una especificidad menor que los criterios de Barkhof-Tintoré¹⁶⁹. Algunos autores adujeron que la adopción de estos criterios era conservadora (valora más una alta especificidad que una alta sensibilidad)¹⁷⁰ y que tenían un valor pronóstico más que diagnóstico¹⁵⁵.

En 2006, Swanton *et al.*¹⁵⁴ publicaron unos criterios radiológicos más simples. El grupo europeo MAGNIMS comparó estos nuevos criterios con los de Barkhof-Tintoré¹⁵¹, determinando que para demostrar diseminación en espacio sólo era necesario demostrar la presencia de al menos una lesión en 2 de 4 áreas características: periventricular, juxtacortical, infratentorial o medular. El panel de expertos que revisaron en 2010 los criterios diagnósticos de la enfermedad aceptaron las conclusiones de dicho estudio. En cuanto a la diseminación en tiempo, el grupo MAGNIMS demostró que la presencia concomitante de lesiones activas y no activas en una primera RM presentaba una alta especificidad en la predicción de desarrollar una EMCD y podría considerarse como señal de diseminación en el tiempo^{152,153}. Por tanto,

Tabla 5. Criterios de RM de Fazekas *et al.*¹⁴⁶ para el diagnóstico de EM

≥ 3 lesiones hipertensas en sustancia blanca en T2, 2 de ellas con las siguientes características

- a) Tamaño > 6 mm
- b) Localización cercana al cuerpo de los ventrículos laterales , diámetro mayor perpendicular al ventrículo
- c) Localización infratentorial

Figura 3. Representación de las localizaciones de los criterios de Barkhof-Tintoré (cortesía del doctor Alex Rovira)

Periventriculares

Yuxtacorticales

Infratentoriales

Captante de gadolinio

asumiendo estos criterios, en algunas ocasiones es posible diagnosticar una EM tras un episodio característico y con una primera RM.

En los artículos del presente trabajo se utilizó una RM de 1,5 Teslas. No obstante, en los últimos años la RM de 3,0 Teslas ha adquirido una amplia implantación en la práctica clínica. Las diferencias entre ellas en el número de lesiones captantes o volumen lesional son inconsistentes al comparar los diferentes estudios¹⁷¹⁻¹⁷⁴. La mayoría de las lesiones que no se veían con 1,5 Teslas y sí con 3,0 eran menores de 5 mm o eran periventriculares^{175,176}. En un estudio que comparaba imágenes obtenidas con ambos campos se observó que un 15% de los pacientes cumplieron un criterio de Swanton y un 27,5% un criterio de Barkhof más cuando se usaban los 3,0 Teslas¹⁷⁷. No obstante hay que tener en cuenta que los artefactos son más comunes usando 3 Teslas (aunque principalmente en áreas que no afectan al diagnóstico de la EM^{175,177}).

Por otra parte, un campo de estudio muy importante es el uso de la RM de alto campo (7 Teslas), que todavía no forma parte de la práctica clínica habitual¹⁷⁸. Esta técnica nos permite ver no sólo más lesiones, sino más información de la morfología e incluso de la patología de las misma (a la hora de evaluar los depósitos de hierro, por ejemplo) ¹⁷⁹⁻¹⁸². Así mismo parece ser muy útil a la hora de detectar lesiones corticales.^{183,184} No obstante, queda por dilucidar su posible papel en el estudio de los SCA, de los diferentes fenotipos de EM, en la monitorización del tratamiento o en el pronóstico de la enfermedad¹⁷⁸.

No es objeto del presente estudio el tratar las técnicas que podríamos llamar no convencionales de RM. A continuación se realiza una somera enumeración de alguna de ellas:

- Espectroscopia de protón: Es una técnica que nos permite obtener información bioquímica de las lesiones que observamos en T2 y el tejido aparentemente normal. Principalmente monitoriza tres metabolitos: el N-acetil-aspartato (marcador de daño axonal), el mioinositol (relacionado con la astrogliosis) y el glutamato (asociado a la neurotoxicidad). Podría utilizarse en casos

seleccionados en los que se quiere realizar el diagnóstico diferencial de las lesiones tumorales, aunque la evidencia no es clara¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.. Una nueva perspectiva se abre con el uso del alto campo para detectar sustancias relacionadas con el estrés oxidativo como el glutatión. El alto campo también permite usar núcleos diferentes al hidrógeno, como el sodio o el fósforo^{178,188,189}.

- Volumen cerebral: Los pacientes con EM desarrollan de forma progresiva atrofia cerebral, muchas veces disociada del volumen de lesiones focales. La cuantificación de esta atrofia se ha utilizado en diferentes estudios y ensayos clínicos como medida de la pérdida de tejido cerebral¹⁹⁰⁻¹⁹³, y que correlaciona longitudinalmente con el empeoramiento de la discapacidad¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Su obtención es a través de secuencias ponderadas en T1 mediante programas informáticos que delimitan el contorno del parénquima encefálico sustrayendo el volumen ventricular. Es un candidato claro para considerarse un marcador subrogado de degeneración^{160,197,198}., estando presente cada vez con más frecuencia como variable a analizar en los estudios de eficacia de los tratamientos inmunomoduladores¹⁹⁹⁻²⁰². En ese sentido, los estudios de atrofia medular también podrían aportarnos información sobre la progresión de la discapacidad.²⁰³. Además, recientemente se ha visto que la atrofia cerebral no solamente se correlaciona con la discapacidad, sino que también podría ser un marcador de riesgo de conversión a EM tras un SCA²⁰⁴. No obstante, a pesar de la mejoría en la reproducibilidad de la prueba, se debe ser cauteloso en su interpretación (dada la existencia de fenómenos como la pseudoatrofia)²⁰².
- Transferencia de magnetización: Esta técnica nos permite medir de forma indirecta el grado de mielinización, tanto de las placas como de la sustancia blanca de aspecto normal^{152,205 206,207}. Esa posibilidad de medir el grado de mielinización explica su potencial uso para medir el efecto neuroprotector de algunos tratamientos²⁰⁸, pero no se ha podido demostrar todavía su utilidad en la clínica habitual^{209,210}.. Recientemente algunos estudios parecen indicar la utilidad de la transferencia de magnetización en el estudio de la médula y

podría tener un valor pronóstico junto a los estudios de difusión y las medidas de atrofia²¹¹.

- Secuencias en difusión: Pueden utilizarse de manera complementaria a la RM convencional para el diagnóstico diferencial con procesos de naturaleza vascular o infecciosa. También nos permite medir la integridad de las fibras axonales con parámetros como la difusibilidad media o la fracción de anisotropía, que han mostrado buena correlación con el grado de discapacidad y el deterioro cognitivo^{212,213}. Además nos permite obtener mapas axonales (tractografía) que en un futuro podrían ser de utilidad para comprender la clínica de la EM u orientar el enfoque rehabilitador^{214,215,216,217}
- RM funcional: En la EM, la RM funcional nos permite estudiar cambios en el patrón de activación cortical que probablemente reflejan una reorganización tras la lesión tisular²¹⁸⁻²²², Aunque la mayoría de los estudios se ha ido realizando en relación a determinadas tareas, en los últimos años han aumentado los trabajos en los que se han analizado la actividad en estado de reposo²²³⁻²²⁵. Ha demostrado su utilidad para comprender mejor los aspectos cognitivos^{220,221,226} o incluso síntomas como la fatiga²²⁷. Quizá en un futuro sea de utilidad para monitorizar aquellos tratamientos que pudieran modular la neuroplasticidad^{182,226,217}

2.1.5.3 Marcadores bioquímicos de la EM. Análisis del LCR.

Aunque se han postulado diferentes marcadores de la enfermedad en sangre, LCR u otras secreciones, el único que de manera global se ha utilizado en la práctica clínica ha sido la determinación de BOC o del índice de inmunoglobulinas G (IgG) en el LCR. No obstante, haremos un repaso de diferentes marcadores (**tabla 6**)²²⁸.

Tabla 6. Principales biomarcadores en sangre, orina, lágrimas y saliva²²⁸

| | Marcador | Relación |
|--------|--|--|
| Sangre | Citocinas y receptores: IL-6, IL-10, IL-17, IL-12, TNF, osteopontina | |
| | Moléculas de membrana: CD40, CD80, CD89, IFN γ , PD1/PDL1D | |
| | Subtipos celulares: CD56bright, Tregs, CD19+, CD138+ | |
| | Adhesión y migración transmembrana: sVCAM, LFA-1, VLA-4, IP-10, IL-8, MMP, TIMP, CCL-2, CCL-5, CXCR-1, CXCR-3, CXCL-8, CXCL-13 | Anomalías inmunológicas y actividad de la enfermedad |
| | Micro-ARN | |
| | Micropartículas endoteliales asociadas a CD31 o CD51 | |
| | Anti-MBP, MOG, 24S-OHcol, ApoE | Daño neurológico |
| | Proteínas específicas: MxA (interferón- β), BDNF (AG, interferón- β), TRAIL, IFNAR | Respuesta al tratamiento |
| | Anticuerpos neutralizantes anti-IFN, anti-AG, antinatalizumab | |
| | Anticuerpos antiacuaporina-4 | Diagnóstico |
| TOB1 | Pronóstico | |

| | | |
|-----------------|-------------------------|----------------------------|
| Orina | Cadenas ligeras libres | Actividad de la enfermedad |
| Lágrimas | Bandas oligoclonales | Diagnóstico |
| Saliva | HLA soluble de clase II | Respuesta al tratamiento |

AG: acetato de glatiramer; ApoE: apolipoproteína E; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; HLA: antígenos leucocitarios humanos; IFNAR: receptor del interferón α/β ; IFN γ : regulador de interferón; IL: interleucina; IP: proteína inducida por el interferón γ ; LFA: antígeno asociado a la función de los leucocitos; MBP: proteína básica de la mielina; MMP: metaloproteinasa de la matriz extracelular; MOG: glucoproteína oligodendrocítica de la mielina; MxA: proteína antiviral; PD: proteína de muerte celular programada; PDL: ligando de muerte programada; sVCAM: molécula de adhesión celular vascular; TIMP: inhibidor tisular de metaloproteinasa; TNF: factor de necrosis tumoral; TOB1: factor de transcripción regulador de la proliferación linfocitaria; TRAIL: ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral; Tregs: células T reguladoras; VLA: antígeno de activación tardío.

Biomarcadores en sangre: Durante las dos últimas décadas se han estudiado principalmente citoquinas y receptores que intervienen en el proceso inflamatorio, así como moléculas de adhesión y migración transmembrana. No obstante, no se recomienda su uso clínico en la actualidad. La excepción sería la determinación de los Ac antiacuaporina-4, útiles en el diagnóstico diferencial de la neuromielitis óptica (NMO)^{229,230}. También los Ac anti-MOG podrían adquirir un papel diagnóstico,

principalmente en aquellos pacientes con una afectación en el espectro de la NMO seronegativos para Ac antiacuaporina-4^{231,232} y en la encefalitis aguda diseminada (EAD) en edad pediátrica²³³⁻²³⁵.

Biomarcadores de LCR: El LCR de los pacientes con EM tiene un aspecto normal (incoloro, transparente, con presión normal). Hasta en el 60% de los pacientes el número de células es normal, siendo la mayoría linfocitos T y las proteínas son normales o ligeramente elevadas⁸¹.

Un hallazgo característico es la elevación de las inmunoglobulinas(Ig)con respecto al resto de las demás proteínas. El índice de IgG ha sido el más utilizado en el diagnóstico de EM (se considera normal por debajo de 0,66) .

$$\text{Índice IgG} = [\text{IgG LCR}/\text{albúmina LCR}]/[\text{IgG suero}/\text{albúmina suero}]$$

Ligado al índice IgG nos encontramos la presencia de bandas aisladas en la región catódica de los análisis electroforéticos del LCR, denominadas BOC de IgG. Fue el primer biomarcador descrito en la EM^{236,237}. Aunque no son específicas de la enfermedad, han contribuido al diagnóstico y la demostración del carácter inflamatorio de la misma. Inicialmente hubo divergencias en la metodología de obtención de las BOC, por lo que fue necesario llegar a un consenso²³⁸. Así, la técnica más sensible es el electroisoelectroforesis y deberían ser detectadas usando antisuero específico. Además, para confirmar la síntesis intratecal de IgG, hay que analizar tanto el LCR como el suero. No obstante, la determinación de BOC de IgG ha ido perdiendo peso en los criterios diagnósticos de la EM. Así, en la última revisión de los criterios de McDonald¹⁵⁰ sólo la podemos encontrar en el panel diagnóstico de las formas PP, aunque en el artículo donde se presentaron dichos criterios se propone continuar con estudios que ayuden a establecer su papel. En este sentido, un reciente estudio parece confirmar que determinados marcadores genéticos se relacionan con la presencia o no de BOC en pacientes con EM²³⁹ y un metaanálisis de 71 estudios publicado en 2013

muestra que un 87,7% de las EM presentan BOC en el LCR, correlacionandose de manera robusta con la conversión de los SCA en EM (*odds ratio* cercana a 10)²⁴⁰. Dicho estudio también confirmaba la ya enunciada relación entre la presencia de las BOC y la latitud.

También se ha propuesto a las BOC de IgM como marcador de pronóstico desfavorable de la enfermedad. Las BOC de IgM se encuentran en el 40% de los pacientes. Se han descrito que su presencia estaría asociada a la conversión a EMCD y a mayor discapacidad a corto y largo plazo^{241,242}. A su vez el índice IgM también se correlacionaría con la carga lesional y la atrofia en la RM²⁴³. Un análisis más específico de este tipo de bandas mostró que en más de un 80% de los casos las bandas de IgM reconocían la fosfatidilcolina como único antígeno y que en estos pacientes el riesgo de conversión a EMCD y discapacidad era mayor^{241,244}.

La presencia de neurofilamentos (NfL) en el LCR ha llamado la atención de forma más reciente. Los NfL forman parte del citoesqueleto neuronal y tienen una función de soporte y conducción axonal. Podemos clasificarlos en NfL de cadena pesada, cadena intermedia y cadena ligera. Tanto los de cadena pesada como ligera se han relacionado con mayor riesgo de discapacidad²⁴⁵⁻²⁴⁷. Parece ser que las cadenas ligeras reflejarían mejor el daño axonal agudo (se relaciona con la actividad) y las pesadas la progresión de la discapacidad²⁴⁸. En la mayoría de los estudios la determinación de cadenas ligeras muestra mayor sensibilidad, por lo que es la prueba más comercializada y que más grupos utiliza en sus estudios^{249,250}.

2.1.5.4 *Los potenciales evocados*

Los potenciales evocados (PEs) son exploraciones neurofisiológicas que evalúan la función del sistema sensorial acústico, visual, somatosensorial y sus vías por medio de respuestas provocadas frente a un estímulo conocido y normalizado. Los más utilizados, en función del estímulo empleado, son los visuales (PEVs), auditivos de tronco (PEATs), somatosensitivos (PESs) y motores (PEM). Para conseguir distinguir

las respuestas evocadas es necesario hacer el promedio de multitud de ensayos del estímulo. Así, los PE consisten en una serie de ondas con componentes positivos y negativos con una morfología, amplitud y latencia que pueden verse alteradas por diferentes fenómenos fisiopatológicos⁸¹. Ninguna anomalía en los PE es patognomónica de la EM, siendo la desmielinización el sustrato fundamental que las justifica. Ésta puede provocar un bloqueo de la conducción o un enlentecimiento de la velocidad de conducción con un periodo refractario prolongado si la desmielinización es parcial. Como resultado podemos ver PE con latencias prolongadas, (es lo más frecuente), anomalías morfológicas, desaparición de ondas o reducción de la amplitud de las mismas (cuando hay pérdida axonal). El porcentaje de PE alterados aumenta con la progresión de la enfermedad^{251,252}.

El uso de los PEs en el diagnóstico de la EM ha ido disminuyendo a la vez que se han afianzado los criterios radiológicos de la enfermedad. Así, éstos aparecían en los criterios de Poser¹⁴³, pero sólo los PEV aparecían explícitamente en los primeros criterios de McDonald para el diagnóstico de las formas PP¹⁴⁸. En la última revisión de los mismos ya no se hace mención explícita de ellos¹⁵⁰.

PEVs: Pueden ser evocados por estímulos luminosos (*flash*) o por un dispositivo en damero reversible (*pattern*), siendo esta última la más sensible para detectar lesiones desmielinizantes²⁵³. Los registros se realizan a nivel occipital, con al menos 100 estímulos separados y el promedio es una onda positiva en torno a los 100 ms, llamada P100. El hallazgo más frecuente en la EM es la prolongación de la latencia, con conservación de la morfología y la amplitud, aunque éstas podrían verse alteradas en ocasiones. Los PEV son el doble de sensibles que la RM convencional en detectar lesiones desmielinizantes en la vía óptica^{252,254}. No obstante, durante los últimos años se han desarrollado otras técnicas para detectar lesiones en el nervio óptico, principalmente la tomografía de coherencia óptica (TCO)²⁵⁵. En este sentido son necesarios estudios que establezcan la utilidad de ambas técnicas y su correlación. Parece ser los PEVs serían más sensibles que la TCO en aquellos pacientes sin antecedentes de neuritis óptica (NO), mientras que ambas técnicas tendrían similar sensibilidad en pacientes con clínica de afectación óptica²⁵⁶. Una alternativa al registro

clásico de los PEVs son los PEVs multifocales (PEVmf), que permiten un estudio de la vía óptica más global y detectan mejor el daño axonal^{257,258}. Algunos estudios parecen indicar que esta técnica también podría ser más sensible que la TCO en la detección de alteraciones de la vía óptica²⁵⁹.

Por otra parte, diferentes registros de PEVs pueden ser útiles para recabar más información sobre la EM. Así, el registro de la onda P300 (es decir una onda de larga latencia que se registra a partir de los 300 ms) se correlacionaría con los resultados en la exploración cognitiva^{260,261,262}.

PEATs: Se obtienen tras registrar en el cuero cabelludo la respuesta de un chasquido sonoro. Aparecen de manera sucesiva 5 ondas: a) Parte distal del nervio auditivo, b) parte proximal del nervio coclear, c) unión bulbo-protuberencial d) protuberancia media, y e) protuberancia alta. Las latencias y morfología de estas ondas varían poco en sujetos sanos. La anomalía más frecuente en la EM es el aumento del tiempo de conducción I-V, pero también la alteración de las ondas IV y V; en cambio, la abolición de las primeras ondas no es característica. De los síntomas y signos de la enfermedad, el que más se correlaciona es la oftalmoplejia internuclear, aunque, dado que sólo explora un tramo de la vía acústica en el tronco cerebral, su sensibilidad es más baja que la de los otros PEs^{251,252}. Por dicho motivo, durante los últimos años se ha intentado estudiar neurofisiológicamente la afectación del tronco cerebral en la EM con PEs de tronco diferentes, como los PEs vestibulares miogénicos^{263,264}, que parecen ser más sensibles que los PEATs en la detección de afectación troncular, de una forma comparable a la RM²⁶⁵.

PESs: Para obtenerlos se utiliza la estimulación eléctrica transcutánea mediante impulsos de breve duración. Esta modalidad activa las fibras gruesas mielinizadas que forman la vía propioceptiva a través de los cordones posteriores hasta la corteza primaria parietal, pasando por el lemnisco medial y las radiaciones tálamo-corticales. El estímulo puede realizarse a nivel de extremidades superiores (generalmente en el nervio mediano) o inferiores (nervio tibial o peroneal). Las ondas que se recogen tras el estímulo tibial son la N7 (respuesta periférica en el hueso

poplíteo), N22 (respuesta espinal a nivel del primer segmento lumbar), P30 (respuestas cérvico-bulbares y del tronco cerebral) y P39 (respuesta cortical). El hallazgo patológico más frecuente en la EM es el retraso o la abolición de la respuesta cortical tras la estimulación del nervio tibial. Aunque cada laboratorio tiene sus propios valores de referencia, las latencias se consideran patológicas en torno a ± 2 desviaciones estándar. Algunos autores han encontrado una sensibilidad más alta en los potenciales medidos en el tibial comparados con el mediano en formas de EMRR²⁶⁶. Recientemente se han realizado estudios de PESs del nervio vago mediante estimulación de la rama auricular del vago²⁶⁷.

PEMs: Para la evaluación de las vías corticoespinales se emplean estímulos generados por estimulación magnética transcraneal, capaz de crear un campo magnético focal de 1-2 teslas durante 100 μ s, que a su vez generan una corriente eléctrica siguiendo el principio de Faraday. Dicha corriente es capaz de provocar una despolarización neuronal y provocar un PEM en localizaciones específicas. Habitualmente recogemos la señal a nivel de abductor del pulgar o del primer interóseo dorsal de la mano o a nivel de tibial anterior o el extensor corto común de los dedos del pie. Además, podemos calcular el tiempo de conducción global y el tiempo de conducción central (restando a la latencia global la latencia obtenida tras un estímulo espinal). En la EM obtenemos con frecuencia un tiempo de conducción central prolongado y, en menos ocasiones, una ausencia de potencial²⁶⁸. Aunque tradicionalmente han sido poco utilizados en el diagnóstico, podría tener una utilidad en la evaluación del pronóstico utilizando diferentes parámetros de estimulación²⁶⁹. En este sentido, la utilización de pulsos pareados para medir la inhibición y la facilitación intracortical, la estimulación bihemisférica o el estudio de los efectos de la estimulación magnética transcraneal repetitiva son técnicas que en los próximos años quizá nos ayuden a incrementar el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad²⁷⁰.

2.1.6 Tratamiento

No es objetivo de la presente trabajo profundizar sobre el tratamiento de la EM, capítulo que nos llevaría a extendernos de una manera inapropiada dados los cambios sustanciales acaecidos los últimos años.

Podemos considerar tres aspectos en el manejo de la EM: el tratamiento del brote, los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad y el tratamiento sintomático y rehabilitador.

2.1.6.1 *Tratamiento del brote*

Habitualmente se utilizan altas dosis de corticoides (metil-prednisolona) para intentar reducir la duración e intensidad del brote ²⁷¹. No obstante, no hay un consenso ni suficientes estudios para concluir cual es la dosis más eficaz, la duración de la misma o el momento más idóneo para iniciar el tratamiento. Una opción en los casos más agresivos es la plasmaféresis^{272,273}, aunque los resultados publicados presentan diseños diferentes y son difíciles de comparar. Generalmente es una opción a considerar el primer mes tras el inicio de los síntomas una vez que no se ha visto respuesta a los corticoides.

2.1.6.2 *Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad*

En los estudios realizados en los años 80 y 90 con los inmunomoduladores convencionales como ciclosporina y ciclofosfamida, los resultados fueron negativos. Probablemente influyó que en dichos estudios se seleccionasen cohortes de pacientes con un curso más bien progresivo de la enfermedad en los que el sustrato inflamatorio no juega un papel fundamental. También se utilizó en esa época la azatriopina, que aunque probablemente es eficaz (no se realizaron diseños adecuados para demostrarla), presenta riesgos de toxicidad^{274,275}.

Los primeros fármacos en ser aprobados para el tratamiento de la enfermedad fueron los interferones β (IFN β) y el acetato de glatirámico (AG), de eficacia similar e

inyectables.; posteriormente se introdujo un medicamento ya utilizado en oncología, la mitoxantrona (MTX). Recientemente ha aparecido una nueva generación de fármacos desarrollados a partir de la mejoría de los conocimientos fisiopatológicos de la enfermedad: natalizumab (NTZAb) y diferentes fármacos de posología oral, como fingolimod, teriflunomida o dimetil fumarato. Este aumento del arsenal terapéutico ha incrementado la complejidad del manejo de la EM, no sólo por disponer de más opciones farmacológicas, sino por cuestiones de seguridad, de coste económico y de dificultad a la hora de individualizar el tratamiento. Se pasará a resumir sólo aquellas medicaciones ya aprobadas para su uso en EM, sin considerar todos aquellos fármacos que están en fases avanzadas de estudio para su próxima aprobación.

IFN β : Los IFN son un grupo de más de 20 glicoproteínas producidas por diferentes células del organismo tras su interacción con infecciones víricas o diferentes antígenos. Los de tipo I son los más importantes en la inducción de resistencia celular a la infección vírica y éste fue el origen de su experimentación en EM, dada la hipótesis vírica de la etiopatogenia de la enfermedad. Su mecanismo de acción todavía hoy es bastante desconocido⁸¹.

El primer IFN que demostró su eficacia fue el IFN β -1b, obtenido de manera recombinante en *Escherichia coli*. Su administración es subcutánea a días alternos. Posteriormente se aprobaron el IFN β -1a intramuscular (una dosis a la semana) y el IFN β -1a subcutáneo (tres dosis semanales por vía subcutánea). Los estudios pivotaes que conllevaron su aprobación incluían un no muy alto número de pacientes y 2-3 años de seguimiento²⁷⁶⁻²⁷⁹. En dichos estudios la reducción de brotes en el grupo que recibía terapia efectiva con respecto al placebo rondaba el 30%. En general son fármacos bien tolerados, siendo las reacciones cutáneas y los síntomas pseudogripales los efectos adversos más frecuentes. Más difícil es evaluar el efecto a largo plazo, dado los sesgos que se producen en los estudios de seguimiento²⁸⁰ y que ha planteado ciertos debates sobre su relación entre coste y efectividad²⁸¹⁻²⁸³.

El IFN β se aprobó también para su uso en formas SP tras un estudio en el que demostró su utilidad para reducir la discapacidad. Este resultado no fue refrendado

por posteriores estudios, por lo que tiene sentido restringir su uso en formas SP con brotes²⁸⁴⁻²⁸⁶.

AG: Es un compuesto de cuatro aminoácidos que inicialmente se probó en los modelos de EAE porque se creía que competía con la MBP por los lugares de unión al HLA II, pero probablemente el efecto es más periférico, modulando los linfocitos T y transformando las células Th1 en Th2, con un perfil antiinflamatorio.

En los estudios clase I se vio que reducía la tasa de brotes con respecto al grupo placebo y el número de nuevas lesiones en la RM²⁸⁷. Su administración hasta fechas recientes era diaria, por vía subcutánea (20mg/día), y su tolerancia es en general buena. El efecto secundario más frecuente es la reacción a nivel local y sólo en un número pequeño de pacientes aparece una reacción más molesta consistente en palpitations, dolor torácico y disnea. Los estudios comparativos con los IFNs no demostraron una superioridad de estos con respecto a AG^{288,289}, pero como pasa con éstos, no queda claro el beneficio a más largo plazo²⁹⁰.

Recientemente ha sido aprobada por parte de los organismos reguladores su administración a altas dosis (40 mg) tres veces por semana, tras demostrarse su eficacia y seguridad en el estudio GALA^{291,292}.

Mitoxantrona: Es una antaciclina utilizada en el tratamiento de diferentes neoplasias y que es capaz de inhibir la síntesis tanto de ADN como ARN. Los estudios que llevaron a su aprobación mostraron una disminución de los brotes, de la discapacidad y de la carga lesional en la RM incluso en formas SP o PR²⁹³⁻²⁹⁵. No obstante, es un tratamiento con importantes limitaciones, dada la toxicidad acumulativa cardíaca o el riesgo de leucemia^{296,297}, siendo el máximo de dosis a administrar 140 mg/m² en no más de tres años. Durante los últimos años su uso ha quedado relegado al aparecer nuevas opciones terapéuticas sin dichas limitaciones y riesgos.

NTZAb: Es un Ac monoclonal contra la integrina $\alpha 4\beta 1$ en la superficie de los linfocitos, necesaria para su paso al SNC²⁹⁸. Se administra por vía endovenosa cada

cuatro semanas y en los estudios fase III demostró una eficacia sobre placebo en la reducción de brotes y actividad inflamatoria medida por RM mucho mayor que la que se había visto con otros tratamientos inmunomoduladores (aunque no hay estudios comparativos publicados entre NTZAb y otros fármacos) ^{299,300}. La tolerancia al fármaco suele ser buena y los estudios mostraron mejoría en la puntuaciones de calidad de vida y en parámetros como discapacidad y atrofia cerebral. No obstante, ya en el ensayo pivotal SENTINEL aparecieron dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ^{301,302}. La LMP es una enfermedad provocada por el virus JC, un virus con reservorio humano que permanece latente en personas inmunocompetentes, y que es potencialmente mortal o causa de secuelas neurológicas importantes. Tras el seguimiento posterior de los pacientes tratados, se considera que el riesgo global para desarrollar una LMP es de 1/1000 y, aunque en el momento actual no es posible predecir el riesgo individual, sí que se ha avanzado en mejorar la estratificación del mismo. Para ello se analiza la presencia de Ac contra el virus JC (si la serología es negativa, el riesgo es prácticamente inexistente) y datos clínicos como el tiempo de tratamiento o los antecedentes de toma de inmunosupresores^{303,304}. Más recientemente, se ha establecido una posible relación entre un índice elevado de Ac-JCV (> 1,5) y un mayor riesgo de desarrollar LMP en pacientes con más de 2 años de tratamiento y sin antecedentes de tomar inmunosupresores, por lo que probablemente se puedan establecer nuevas categorías en la graduación del algoritmo de decisión terapéutica^{305,306}. Podemos concluir que con NTZAb se ha reactivado el debate del equilibrio entre riesgo y beneficio a la hora de tratar una enfermedad crónica como la EM

Alemtuzumab: Es un Ac monoclonal humanizado anti-CD52 (presente en la superficie de los linfocitos), cuyo uso para la esclerosis múltiple ha sido aprobado tanto por la EMA como por la FDA en fechas recientes. Es capaz de producir una depleción inicial tanto de las células T como B que finalmente conlleva a un cambio del balance del sistema inmune tras la repoblación linfocitaria^{307,308}. La eficacia y seguridad de alemtuzumab fue evaluada por dos ensayos fase 3, el CARE-MS I y II, en los que se le comparaba con IFN β 1-a sc 44 μg ^{309,310}, demostrando una eficacia

superior a éste.

La vía de administración es endovenosa durante 5 días consecutivos, repitiéndose al año 3 días más. Como todos los fármacos que inducen a cambios en la inmunidad se requiere un especial adiestramiento en el manejo del fármaco y la selección de los pacientes, más teniendo en cuenta los potenciales efectos adversos, como infecciones o alteraciones inmunes, principalmente afectando el tiroides. Aunque la mayoría de los efectos severos descritos en los ensayos no fueron graves (sólo se consideraron así un 1%), la aparición de algunos casos de trombocitopenia inmune nos indica que debemos ser cuidadosos en el seguimiento de los pacientes a los que se les administra el fármaco.

Fingolimod: El primer fármaco oral aprobado para su uso en EM modula los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P)³¹¹⁻³¹³. Estos receptores se encuentran en diversos tejidos, incluidos linfocitos y células hematopoyéticas o el SNC. No se conoce de manera completa como actúa fingolimod, aunque la internalización de los linfocitos en los órganos linfoides reduciendo las células T de memoria circulantes parece el mecanismo principal^{314,315}. Dada la existencia de receptores en el SNC se piensa que podría tener un efecto neuroprotector, aunque este aspecto queda por ser finalmente demostrado^{313,314}.

Se realizaron dos estudios fase 3: FREEDOMS (comparado con placebo)³¹⁶ y TRANSFORMS (comparado con IFN β -1a)³¹⁷ que demostraron su eficacia tanto en la reducción de brotes, alrededor del 60%, como en la reducción de la actividad radiológica, mayor que la observada con los IFNs. El fármaco en general es bien tolerado, aunque se han identificado algunos riesgos (diseminación del virus herpes – zóster, edema macular, alteraciones del ritmo cardiaco) y se necesitan datos a largo plazo para identificar otros riesgos potenciales, como hipertensión arterial o el desarrollo de neoplasias^{318,319}.

Teriflunomida: Es un metabolito activo de la leflunomida, utilizada para otras enfermedades con sustrato autoinmune, como la artritis reumatoide³²⁰. Reduce la

síntesis de pirimidina a nivel mitocondrial, actuando sobre la proliferación de los linfocitos T. En el estudio fase 3 que comparaba su eficacia con respecto a placebo, se vio que tanto 7 mg como 14 mg por vía oral reducían en poco más de un 30% el número de brotes³²¹. Estos estudios han servido para que en fechas recientes, tanto la FDA y a la European Medicines Agency hayan aprobado su uso clínico..

Dimetil fumarato (BG-12): el dimetil fumarato y su metabolito monometil fumarato inducen la activación del factor E2 nuclear, con un efecto protector sobre el estrés oxidativo y el daño de la mielina. A su vez, parece tener otros efectos cuyo peso real queda por dilucidar^{320,322,323}. Dos ensayos fase 3 demostraron la eficacia del fármaco: DEFINE (compara dos y tres tomas al día con placebo)³²⁴ y CONFIRM (en el que se añadió un grupo con AG)³²⁵. En general el fármaco fue bien tolerado y las dos dosificaciones del fármaco mostraron una mayor reducción de la tasa de brotes y de actividad medida por RM comparado con placebo. Tanto la FDA como la EMA ya han aprobado el uso del medicamento en la práctica clínica.

2.1.6.3 Tratamiento sintomático y rehabilitador

Teniendo en cuenta la cronicidad de la enfermedad, se hace indispensable un buen manejo de los síntomas de los pacientes con EM, ya que son estos los que en gran parte acaban conformando su calidad de vida. Dada la heterogeneidad de la enfermedad es difícil abarcar todos ellos en este apartado. Salvo en el caso más reciente de la fampridina, habitualmente se han seguido pautas de tratamiento usadas en pacientes con otras enfermedades, pero síntomas análogos.

Marcha: Recientemente se demostró que fampridina, un bloqueante de los canales de potasio con capacidad de prolongar la repolarización, era útil en algunos pacientes con EM para mejorar la calidad de la marcha. Se realizaron dos ensayos fase 3 para demostrarlo^{326,327}, utilizando como variable principal la marcha cronometrada de 25 pies. En principio el fármaco suele ser bien tolerado, aunque se requiere más información a largo plazo sobre de su seguridad.

Fatiga: Es uno de los síntomas más frecuentes de la enfermedad y que persiste durante la evolución de la misma³²⁸. Aunque se han intentado varias estrategias para su manejo, los resultados han sido más bien moderados, probablemente porque no tenemos clara la etiopatogenia de este síntoma. Quizá la amantadina ha sido el fármaco que mejores resultados ha mostrado a la hora de mejorar la fatiga³²⁹, aunque la evidencia es débil. Otros fármacos que potencialmente podrían ser útiles, como el modafinilo, no han demostrado su eficacia en ensayos controlados^{330,331}. También existe una evidencia baja con las terapias rehabilitadoras de conservación de la energía^{332,333}.

Espasticidad: El manejo de la espasticidad en la EM sigue los pasos del manejo de la espasticidad en otras patologías, con fármacos como el baclofeno oral, tizanidina el baclofeno intratecal, gabapentina, o toxina botulínica, aunque no hay suficientes estudios que avalen su eficacia específica en la enfermedad^{334,335}. Recientemente se ha introducido el uso del cannabis como una opción terapéutica alternativa. De todos ellos es el nabiximols en forma de aerosol la que ha demostrado mayor eficacia³³⁶⁻³³⁸.

Ataxia y temblor: Hay poca evidencia en el tratamiento de estos síntomas, frecuentes y muchas veces invalidantes³³⁹. Diferentes medicaciones como propanolol, levetiracetam, clonazepam, ondansetron, cannabis o isoniazida han sido utilizadas, pero es difícil sacar conclusiones sobre su eficacia a partir de los estudios publicados³⁴⁰⁻³⁴³. En algunos casos se ha planteado el uso de la talamotomía estereotáctica o la estimulación cerebral profunda^{344,345}.

Dolor neuropático: Al igual que en la espasticidad, se ha tratado el dolor neuropático de forma similar al de otras entidades, utilizándose principalmente fármacos anticomociales y antidepresivos, aunque los estudios realizados tienen poco peso^{339,346}

Déficit cognitivo: Ningún fármaco (incluidos los inhibidores de la colinesterasa o la memantina) ha demostrado su eficacia en el tratamiento cognitivo de la EM³⁴⁷. Sólo la rehabilitación cognitiva presenta algún estudio con resultados positivos, aunque sigue habiendo una evidencia insuficiente³⁴⁸

Disfunción esfinteriana y sexual: La disfunción esfinteriana, sobretodo la vesical, es un síntoma frecuente de la EM, que merma la calidad de vida del paciente. El enfoque de su manejo debe ser multidisciplinar y muchas veces es necesaria una evaluación urológica del paciente. En casos de afectación leve, suelen utilizarse fármacos anticolinérgicos ya usados en otras causas de disfunción vesical neurológica³⁴⁹. También es importante el manejo no farmacológico; así, aunque no hay muchos estudios centrados de manera específica en la EM, se recomiendan los cateterismos intermitentes como en cualquier causa de vejiga neurógena con volumen residual alto, siempre que el déficit cognitivo o el motor en brazos lo permita³⁵⁰. La rehabilitación del suelo pélvico también puede ser una herramienta útil, aunque con los trabajos publicados no puede hablarse de clara evidencia.^{351,352}.

Por otra parte, sildenafil y otros fármacos inhibidores de la 5-fosfodiesterasa han demostrado su eficacia en el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes jóvenes y con discapacidad leve y moderada³⁵³.

Tratamiento rehabilitador multidisciplinar: Es difícil evaluar la eficacia del tratamiento rehabilitador multidisciplinar, dada la heterogeneidad de los estudios, las dificultades inherentes para la aleatorización y las diferencias en la medición de los resultados. Como es previsible, en la mayoría de los estudios se observan mejorías en las escalas funcionales, pero no en la escala EDSS. Los resultados en las escalas de calidad de vida, sin embargo, son dispares³⁵⁴⁻³⁵⁶.

2.2. EL SÍNDROME CLÍNICAMENTE AISLADO

Como se ha indicado anteriormente, más de un 80% de los pacientes con EM inician su enfermedad, al menos clínicamente, con un brote^{357,358}. A este primer episodio se le conoce como SCA. Los avances en el diagnóstico de la enfermedad y en su tratamiento desde las fases precoces de la misma han hecho aumentar el interés en los SCA³⁵⁸⁻³⁶⁰

2.2.1 Definición

El término SCA es un término consensuado para describir la aparición de síntomas neurológicos sugestivos de constituir un primer episodio de una EMRR³⁶¹. Con tal de descartar de manera inicial otras causas de esos mismos síntomas, se considera que el episodio debe durar al menos 24 horas, no debe coincidir con un proceso infeccioso ni en un contexto de encefalopatía³⁶¹. Como su propio nombre indica son monofásicos y habitualmente suelen ser una (NO), una mielitis parcial o una clínica de tronco cerebral o cerebelo. Más rara es la presentación hemisférica y la multifocal o polirregional, cuya naturaleza, definición y características son objeto de discusión de uno de los artículos que forman parte del presente trabajo^{362,363}. En algunos casos, como también se comentará, es difícil definir la localización de los síntomas, por lo que hablaremos de SCA indeterminados. Por consenso, los síntomas paroxísticos que se extienden durante más 24 horas se consideran brote¹⁵⁰. En la **tabla 7** se resumen los SCA más frecuentes y los hallazgos clínicos más habituales de los mismos³⁵⁸.

Como se ha comentado al repasar la epidemiología de la EMRR, los SCA son más del doble de frecuentes en mujeres que hombres y la media de edad es 30 años¹¹⁹. En la edad pediátrica la presentación es similar, aunque son más frecuentes la formas multifocales, lo que crea problemas de diagnóstico diferencial con la EAD³⁶⁴.

Tabla 7. SCA y sus presentación clínica (típica y atípica)³⁵⁸

Nervio Óptico*Presentación típica*

- NO en un ojo
- Leve dolor a la movilidad del ojo
- Pérdida de agudeza visual y de la visión de los colores
- Disco óptico de aspecto normal o con el borde levemente borroso
- La mejoría se inicia dentro de las tres primeras semanas
- Defecto pupilar aferente

Presentación atípica

- NO en ambos ojos al mismo tiempo
 - Dolor severo
 - Falta de percepción de la luz
 - Hemorragias y exudados en el fondo de ojo
 - Importante pérdida de visión
 - Vitritis y neuroretinitis
 - Fotofobia
-

Tronco cerebral y cerebelo*Presentación típica*

- Oftalmoplejia internuclear bilateral
 - Ataxia y nistagmo a la mirada lateral
 - Parálisis del sexto par craneal en paciente menor de 40 años
 - Fenómenos paroxísticos
 - Signos multifocales afectando a varios pares craneales o vías largas
-

Presentación atípica

- Oftalmoplejia externa completa
 - Signos característicos de afectación en territorio vascular
 - Neuralgia del trigémino aislada
 - Neuropatía sensorial progresiva del trigémino
 - Alteraciones del movimiento
 - Sintomatología ocular o bulbar fluctuante
-

Médula espinal*Presentación típica*

- Mielitis transversa incompleta
- Síndrome de Lhermitte
- Afectación esfinteriana
- Debilidad asimétrica en extremidades
- Mano con síntomas de desaferentización
- Progresión hasta el punto de máxima afectación entre 4 horas y 21 días

Presentación atípica

- Mielitis transversa completa
 - Síndrome de Brown-Séquard completo
 - Síndrome de la cola de caballo
 - Afectación en territorio de la arteria espinal anterior
 - Dolor localizado en un territorio radicular
 - Paraparesia espática progresiva simétrica o ataxia sensorial progresiva
 - Similar nivel en todas las modalidades sensoriales
 - Arreflexia
-

Hemisferio cerebral

Presentación típica

- Hemiparesia
- Hemihipoestesia

Presentación atípica

- Encefalopatía
- Epilepsia
- Ceguera cortical

Probablemente las NO son los SCA más estudiados y según algunos artículos tendrían un riesgo menor de conversión a EM. No obstante, diversos autores han demostrado que si coincidiendo con el episodio la RM muestra ya lesiones características de EM, las diferencias en el riesgo de conversión desaparecen^{365,366}. En resumen, podemos decir que con una RM patológica no hay diferencia en la conversión de los diferentes tipos de SCA³⁶⁷.

2.2 Factores ambientales y genéticos de conversión en EMCD

La mayoría de factores de conversión estudiados son los mismos que se han estudiado en relación con el riesgo de padecer una EM. Así, la aparición de una respuesta inmunológica IgG anti-VEB específica se ha relacionado con un mayor riesgo de conversión en EMCD, de aparición de nuevas lesiones y de discapacidad^{368,369}.

Diferentes estudios también han relacionado de manera inversa los niveles de vitamina D y el riesgo de desarrollar una EM tras un SCA^{23,370-372}: No obstante, en un estudio reciente se ha observado que esta relación pierde fuerza en un análisis multivariable en el que se incluían otros factores clínicos, analíticos y radiológicos³⁷³. Por otra parte, en un estudio de 3 años de seguimiento había diferencias de conversión (tanto en porcentaje como en rapidez) de los SCA entre fumadores y no fumadores³¹.

En cuanto a los factores genéticos, hay pocos estudios específicos en SCA, ya que casi todos los estudios se han enfocado en la susceptibilidad de desarrollar EM en general. En pacientes con SCA y RM alterada, la presencia de HLA-DRB1*1501 se ha asociado a mayor carga lesional y mayor riesgo de desarrollar EM^{374,375}. No obstante, un estudio reciente que analizó 16 *loci* aparentemente susceptibles de predecir la conversión a EM finalmente no pudo demostrar dicha correlación³⁷⁶.

2.2.3 Factores clínicos de conversión en EM y de discapacidad a largo plazo

El sexo femenino, ser joven o no ser de raza caucasiana se ha asociado a un riesgo de conversión en EM precoz^{373,377-379}. También la afectación inicial multifocal, tema de discusión en uno de los artículos del presente trabajo³⁸⁰, aunque no todos los estudios lo confirman^{377,381}; en el apartado de discusión se clarificarán estos aspectos.

Hay que recalcar la importancia de realizar una anamnesis cuidadosa en el caso de un paciente con SCA. Así, en un estudio realizado a pacientes con NO, una historia de un posible episodio de origen desmielinizante sin confirmación médica se registró en un 24% de los casos³⁸². Esto, sumado a la diseminación en espacio en la RM, tiene una alta sensibilidad a la hora de predecir conversión a EM. También la presencia de deterioro cognitivo inicial se ha relacionado con un mayor riesgo de conversión¹²⁹.

Así como hay una literatura extensa sobre el riesgo de conversión en EM de los SCA, disponemos de pocos estudios que indiquen predictores de discapacidad tras un primer episodio. Algunos autores han relacionado los síntomas piramidales y cerebelosos con un peor pronóstico, mientras que los pacientes con síntomas iniciales sensitivos o con NO tendrían mejor evolución a medio plazo^{119,358}, aunque estos aspectos no están confirmados. Un tiempo de conversión en EMCD corto o la afectación multifocal podrían ser factores de mal pronóstico también¹¹³. En este sentido, en uno de los artículos de este trabajo se estudia el valor de la afectación de

diferentes PEs (es decir, de una multifocalidad demostrada mediante pruebas neurofisiológicas) en cuanto al pronóstico de discapacidad a medio plazo³⁸³.

2.2.4 La RM en el SCA

La RM se ha convertido en la principal herramienta para establecer el riesgo de conversión en EM de un SCA . Entre un 50-70% de los pacientes con un SCA presentan lesiones asintomáticas en las secuencias T2 de la RM craneal sugestivas de enfermedad desmielinizante³⁵⁸. El riesgo de conversión en EMCD en pacientes con SCA y RM alterado es mayor del 60% a los 7 años y llega al 80% a los 20 (menor del 10% y alrededor del 20% respectivamente en el caso de que la RM inicial sea normal)^{159,365,384}. Como hemos indicado en el anterior punto, es la RM y no la forma de presentación del SCA lo que nos indica el riesgo de conversión^{367,384,385}, aunque algún estudio indica que esta máxima quizá no sea aplicable en las presentaciones multifocales³⁸⁶. Recientemente, en un estudio multicéntrico en el que se valoraron múltiples factores en más de 1.000 SCA, se ha observado que el número de lesiones en T2 (además de la edad y la presencia de BOC en el LCR) es uno de los predictores de conversión más importantes³⁷³. Por otra parte, y aunque hasta el momento la utilidad clínica principal de la RM en los SCA ha sido su capacidad de predecir conversión, empezamos a tener datos de su capacidad de predecir también discapacidad, a pesar de la precocidad de la fase en la que hemos adquirido la misma^{387,388,389}

En este doble sentido (predecir conversión a EM y predecir discapacidad) podemos atender a diferentes parámetros radiológicos:

- Número de lesiones: Varios estudios con una seguimiento a corto y medio plazo han relacionado el número de lesiones basales en T2 con un mayor riesgo de conversión a EM^{149,159,358,390}. Así, Tintoré *et al.* observaron que alrededor del 30% de los pacientes con 1 a 3 lesiones convertían a EMCD frente a un 70 % con 10 o más, tras una media aproximada de 7 años de seguimiento¹⁵⁹. Sin embargo, los estudios con seguimientos largos no han

encontrado estas marcadas diferencias^{365,384}, lo que quizá indica que el número de lesiones se relaciona más con la precocidad de la conversión que con el porcentaje de conversión total a lo largo de la vida. Por otra parte, la presencia de una o más lesiones captantes de contraste de gadolinio es un factor de riesgo independiente de conversión a EM³⁹⁰, aunque algún estudio lo circunscribe únicamente a presentaciones monofocales y no a las multifocales³⁸⁶.

Un menor número de estudios ha relacionado el número de lesiones en T2 de la RM basal con la discapacidad a medio y largo plazo³⁸⁷. Se ha descrito una moderada asociación entre el número de lesiones en T2 basales y el EDSS a los 5 años¹⁵⁹ o tras seguimientos mayores¹⁵⁵. También se ha relacionado el número de lesiones captantes basal con una puntuación más elevada en la escala EDSS o MSFC a los 6 años, aunque ese mismo estudio no encontró una correlación entre el número total de lesiones en T2 y la discapacidad³⁹¹. También se ha encontrado una relación entre la presencia de lesiones en T1 y lesiones captantes de gadolinio y una mayor afectación cognitiva a medio plazo³⁹².

- Topografía de las lesiones: Además del número de lesiones en T2 es la topografía de las mismas el factor que se ha relacionado de manera más significativa con la conversión a EM de los SCA. Así, la presencia de lesiones periventriculares, además de ser muy características de desmielinización, es un factor predictor independiente de conversión, al igual que las lesiones yuxtacorticales^{144,153}. También se ha relacionado la presencia de al menos una lesión en fosa posterior con un mayor riesgo de conversión, sobre todo si la lesión es de tronco³⁶⁷.

Tanto la topografía como el número de lesiones se incluyeron en los criterios de Barkhof, que posteriormente se usaron como base para la demostración radiológica de la diseminación en el espacio dentro de los criterios de McDonald^{144,145,148}. Desde que se publicaron estos en 2001 se ha realizado una labor progresiva de simplificación de los criterios radiológicos e

incluyendo otros factores, como las lesiones medulares^{149,151-153}(estos aspectos están más detallados en el apartado 2.1.5.2.). Finalmente, según la última revisión de los criterios en 2010, es posible en algunos casos diagnosticar una EM en un paciente con un SCA y hallazgos en una única RM que indiquen diseminación en tiempo y en espacio¹⁵⁰. Así, se determina la diseminación en espacio si se presentan lesiones clínicamente silentes en dos de cuatro localizaciones características: periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medular; la diseminación en tiempo puede establecerse si en la RM inicial se observan lesiones captantes y no captantes de gadolinio.

Por otra parte, Tintore *et al.* encontraron un aumento de la probabilidad para desarrollar una discapacidad moderada (definida como un EDSS ≥ 3) con un mayor número de criterios de Barkhof en la RM basal¹⁵⁹. A su vez, algunas topografías se han relacionado con un mayor riesgo de progresión de la discapacidad. En un estudio con 26 pacientes con un SCA, la presencia de dos o más lesiones infratentoriales fue la variable que mejor predecía el desarrollo de una discapacidad moderada³⁹³. Este hallazgo ha sido refrendado más recientemente con un estudio más amplio (169 pacientes), en el que además se observó que la presencia de lesiones en cerebelo y tronco y la de lesiones únicamente en el tronco cerebral incrementa por sí misma el riesgo de mayor discapacidad³⁶⁷.

Otro hallazgo que en el futuro podría tener implicaciones pronósticas en el estudio de los SCA es la presencia de lesiones corticales. Sabemos que los pacientes presentan lesiones corticales ya en las fases iniciales de la EM³⁹⁴. Calabrese *et al* encontraron que en aquellos pacientes con un SCA y síntesis intratecal de Ig, la presencia de lesiones corticales en la RM indicaba un alto riesgo de conversión a EM (no así aquellos sin la presencia de dichas lesiones)³⁹⁵. Más recientemente se ha relacionado la presencia de lesiones corticales con el déficit cognitivo en un grupo de pacientes con SCA y EMRR³⁹⁶.

- Volumen de las lesiones: Los pacientes con un SCA que convierten a EMCD muestran una media de volumen lesional en secuencias T2 mayor que aquellos que no lo hacen^{391,397-400}. Calabrese et al observaron que el volumen lesional en T2 era capaz de predecir de manera independiente la conversión a EM tras 4 años de seguimiento⁴⁰¹.

En cuanto a la discapacidad, tanto el volumen basal de las lesiones en T2 como el incremento a los 5 años se asocia a un mayor riesgo de discapacidad y de desarrollo de una forma SP^{155,384}. En este sentido, también se ha observado que el volumen lesional en secuencias T1 tiene implicaciones en el pronóstico de la discapacidad. Algunos estudios han relacionado que tanto el número como el volumen de las lesiones en T1 predecían una mayor disfunción cognitiva³⁹² y Di Filippo *et al* encontraron una correlación entre dicho volumen y la puntuación en la MSFC a los 6 años (aunque no con la EDSS)³⁹¹.

- Medidas de volumen cerebral: Diferentes estudios muestran un menor tamaño de algunas estructuras de materia gris (entre ellas el tálamo o el caudado) en pacientes con SCA si los comparamos con sujetos sanos⁴⁰². También se han observado diferencias en las medidas de volumen global entre controles y pacientes con una importante carga lesional inicial⁴⁰³. Una mayor evidencia en la reducción del volumen cerebral la encontramos en los estudios longitudinales. Miralles et al. encontraron una reducción estadísticamente significativa en dos medidas volumétricas (porcentaje de cambio del volumen cerebral y de la fracción de parénquima cerebral) en el grupo de pacientes que presentaron un segundo brote, en un solo año de seguimiento²⁰⁴. Otros autores ya habían llegado a conclusiones similares comparando intervalos mayores de tiempo^{391,404}. En cuanto a estructuras concretas, en un estudio de 220 pacientes con SCA, un cambio en la medida del área del cuerpo calloso en los primeros 6 meses después del primer episodio era un factor predictor de conversión a EMCD en los dos siguientes años³⁹⁹.

En cuanto a la discapacidad todavía no hay suficientes datos sobre el carácter pronóstico de la atrofia de manera específica en los SCA, aunque un estudio que analizó las variaciones en el área del cuerpo calloso correlacionó su reducción con una mayor progresión medida por la EDSS⁴⁰⁵.

- Tensor de difusión: Las imágenes en tensor de difusión nos permiten explorar la integridad de los tejidos. Así, se ha observado que en pacientes con un SCA con síntomas piramidales hay un incremento del coeficiente aparente de difusión (la media de difusión por *voxel* independientemente de la dirección de las fibras) en el tracto piramidal, si lo comparamos con pacientes sin dichos síntomas o sujetos sanos⁴⁰⁶. Otros estudios han encontrado un aumento de difusividad en todos los tractos de la sustancia blanca⁴⁰⁷. En cuanto el análisis de la fracción de anisotropía en la sustancia blanca los resultados son aún contradictorios, ya que en algunos casos ha encontrado una reducción global de la misma ⁴⁰⁸, pero en otros no ha podido observarse^{406,407}. La fracción de anisotropía basal se correlaciona con la atrofia de la sustancia gris al año, pero no ha podido establecerse una asociación con la discapacidad^{408,409}.
- Espectroscopia: Se ha identificado una reducción de N-acetil-aspartato (que es un metabolito exclusivo de neuronas) en la sustancia blanca de aspecto normal en sujetos con un SCA en comparación con sanos¹⁷⁶, aunque algunos estudios sólo han confirmado este hallazgo en pacientes que posteriormente progresaron^{176,403}. El estudio de otro metabolito, el mioinositol (que se concentra principalmente en las células gliales), ha mostrado resultados dispares en cuanto a su capacidad de discriminar pacientes que convierten a EMCD y los que no lo hacen^{176,410}. En cuanto a los estudios longitudinales, Summers et al. encontraron que el aumento de las concentraciones de mioinositol en la sustancia blanca de aspecto normal era un factor predictivo de la alteración de las funciones ejecutivas a medio plazo³⁹². A pesar de ello, ningún metabolito por si mismo ha demostrado su utilidad para predecir

discapacidad, aunque quizá sí lo pudiera hacer un modelo de combinación de varios metabolitos⁴⁰³.

- Transferencia de magnetización: Si Iannuci *et al.* encontraron que la razón de transferencia de magnetización difería en el SCA con respecto a controles sanos⁴⁰⁰, otros grupos no han podido corroborarlo⁴¹¹. Quizá estas discrepancias estén relacionadas con el hecho de que la transferencia de magnetización varía en función del número de lesiones en la RM^{412,413}.

Aunque algunos grupos han observado en sus series que la razón de transferencia de magnetización era capaz de predecir qué pacientes presentarían un segundo brote⁴⁰⁰ y quiénes tendrían un deterioro cognitivo⁴¹⁴, no todos han podido reproducir resultados similares^{411,415}.

- RM funcional: Se ha observado un aumento de la actividad cortical en ambos hemisferios en pacientes con un SCA^{416,417}. Dicha actividad se relacionaría directamente con la dificultad de la actividad motora estudiada²¹⁹. Se ha encontrado una relación entre determinados patrones de activación y mayor riesgo de conversión a EMCD⁴¹⁸, así como un mejor pronóstico cognitivo tras un año de seguimiento²²⁶.

Más recientemente, usando RM funcional en estado de reposo, se observó una menor amplitud de las alteraciones de baja frecuencia en comparación con sanos²²³. Lo contrario se había descrito en pacientes con EM ya establecida, lo que nos hace pensar que dicha medida varía en los pacientes a partir del momento basal⁴¹⁹.

Como se ha explicado (y tenido en cuenta en la última actualización de los criterios diagnósticos de la EM), en muchas ocasiones la RM inicial muestra lesiones activas y otras que son resultado de una desmielinización previa. Esto no deja de ser el reflejo de que la enfermedad en muchos casos se inicia antes de los primeros síntomas. En ocasiones podemos encontrar una RM con lesiones características de la EM en

sujetos que no han presentado ningún episodio sugestivo de SCA o clínica compatible con EM: son los llamados síndromes radiológicamente aislados. Para establecer dicha etiqueta los pacientes deben tener lesiones con la localización y características de la EM, ya que no es raro encontrar lesiones inespecíficas en sustancia blanca en la población general. Diferentes estudios prospectivos hablan de que en hasta un 40% de estos pacientes aparecen síntomas característicos de SCA en los primeros 5 años^{420,421}.

2.2.5 Las BOC y otros biomarcadores de fluidos corporales en el SCA

Las BOC en el LCR incrementan el riesgo de que un SCA desarrolle una EM, aunque parece que añaden poca información en aquellos casos con una RM característica. Tintore *et al.* observaron que la presencia de BOC incrementaba de manera moderada el riesgo de EMCD (*hazard ratio* 1,7) independientemente de la RM, con una media de seguimiento de 50 meses⁴²². Ese mismo estudio no mostró, sin embargo, que añadiese información en cuanto a discapacidad. En este sentido, las BOC han perdido peso en aquellos casos en los que la RM no ofrece dudas. No obstante, las BOC incrementan su utilidad en los casos de SCA con RM normal o sin criterios de diseminación en espacio. La presencia de BOC incrementa de un 4% a un 23% el riesgo de desarrollar una EM en pacientes con un SCA y RM craneal normal⁴²². El papel de la BOC de IgG se ha aclarado mucho más tras la publicación reciente de un metaanálisis que incluye 71 artículos. En el mismo, cerca de un 70% de los SCA presentaban BOC en el LCR y los pacientes con SCA tenían un riesgo de conversión a EM casi 10 veces mayor cuando las BOC eran positivas. Y aunque se corroboraba la relación entre la latitud la presencia de BOC en los pacientes con EM, no fue así cuando se analizaba sólo los SCA²⁴⁰. En un estudio multicéntrico reciente, el análisis multivariable mostró una *hazard ratio* de 2,18 en la conversión a EMCD con la presencia de BOC³⁷³.

En la práctica clínica habitual no se suelen utilizar de manera rutinaria otros biomarcadores, si exceptuamos la utilidad que tienen los Ac anti-aquaporina-4 y anti-MOG en el diagnóstico diferencial de la NMO (ver el apartado *Diagnóstico diferencial*).

Una infinidad de biomarcadores, tanto de suero como de líquido cefalorraquídeo han sido estudiados en los pacientes con SCA, pero las diferencias entre las técnicas utilizadas, las poblaciones analizadas y la falta de replicación de resultados por parte de diferentes grupos hace que no se hayan podido añadir al arsenal diagnóstico habitual. De ahí la necesidad de realizar guías que sirvan de base para aunar esfuerzos y unificar las pautas que seguir para validar una molécula como marcador biológico^{423,424}.

Diferentes trabajos han mostrado que la presencia de BOC de IgM (que se encuentran de manera global en el 40% de los pacientes con EM) y más concretamente las IgM lípido-específicas pueden predecir una más temprana conversión a EMCD e incluso podría ser un marcador pronóstico de discapacidad^{228,425}; también se ha relacionado su presencia con una mayor carga lesional y mayor atrofia en pacientes con un SCA⁴²⁶. A pesar de ello, algunos grupos no han podido reproducir estos resultados en sus cohortes.⁴²⁷ Otras moléculas obtenidas en el LCR podrían ser candidatas a futuros biomarcadores, si los resultados fueran reproducibles. Así, niveles elevados de IL12-subunidad p40 en el LCR parecen ser útiles para distinguir los SCA de otras alteraciones neurológicas⁴²⁸ y los niveles de isoprostanos (un marcador de estrés oxidativo) en el LCR se relacionarían con un mayor riesgo de conversión y de daño tisular⁴²⁹.

A nivel de suero algunos autores han encontrado un mayor riesgo de conversión a EM con niveles altos de IgM anti- α -glucosa en suero^{430,431}. Este hallazgo no se pudo corroborar en un estudio basado en los pacientes del estudio BENEFIT, aunque sí se relacionó con un mayor riesgo de progresión precoz de la discapacidad⁴³².

De manera lógica muchos grupos de investigación se han centrado en buscar aquellas moléculas que nos pueden indicar la presencia de lesión tisular en general y

lesión axonal en particular. En un estudio en el que se realizó un análisis semicuantitativo de diferentes proteínas, encontró niveles más altos de proteína *tau* en LCR en los SCA que convertían que en los que no⁴³³. Pero posiblemente los resultados más coherentes en este sentido se están dando en el estudio de los NfL. Algunos autores han encontrado que los pacientes con conversión precoz a EM presentan niveles altos de síntesis intratecal de Ac-anti Nfl de cadena ligera y un cociente entre su concentración en LRC y suero alto⁴³⁴. Y más recientemente se ha observado niveles de NfL ligeros en suero más elevados en los SCA (tanto los que posteriormente convirtieron a EM de manera precoz o más tardía) si se comparaban con sujetos sanos; a su vez también se observó una relación de los niveles de estos NfL con la carga lesional y la discapacidad⁴³⁵. También, de manera más concreta, los NfL de cadena ligera en LCR podrían relacionarse con determinados patrones de la RM funcional implicados en los procesos cognitivos⁴³⁶.

El mayor conocimiento de los factores que pueden incidir en la enfermedad puede utilizarse en la detección de marcadores biológicos en los SCA. Ascherio *et al.* han encontrado una correlación entre niveles bajos de vitamina D en suero en pacientes con un SCA y una mayor actividad inflamatoria y progresión clínica en los siguientes 5 años²⁶. Por otra parte, la presencia de Ac IgG contra diferentes virus (varicela zoster, rubeola y sarampión), que indica una respuesta intratecal poliespecífica mediada por células B, se ha relacionado con mayores probabilidades de conversión⁴³⁷.

Técnicas más novedosas pueden también ser útiles para una mejor selección de candidatos a ser un biomarcador. Recientemente un análisis proteómico en el que se estudiaban diferentes grupos de enfermos encontró una infrarregulación del fibrinógeno y fibrinopéptido A en comparación con los pacientes con formas progresivas de la enfermedad. En ese mismo estudio la única diferencia entre los SCA y los pacientes ya diagnosticados de EMRR fue un pico en la intensidad de la señal timosina β -4; a pesar de todo, el número de sujetos con un SCA incluidos fue pequeño, por lo que se requieren nuevos estudios que verifiquen estos hallazgos⁴³⁸. También el

análisis de la expresión de microRNAs podría ser de utilidad para identificar nuevos biomarcadores en pacientes con SCA y EM⁴³⁹.

Como hemos señalado anteriormente, a pesar de los resultados descritos, se requiere homologar en diferentes laboratorios las determinaciones de estos marcadores para que puedan ser incluidos en la clínica rutinaria. Dicha necesidad queda remarcada en el caso de los Ac antimielina. Berger *et al.* encontraron una fuerte asociación entre la presencia de Ac anti-MOG y anti-MBP y riesgo de conversión a EMCD⁴⁴⁰, pero dichos resultados no fueron avalados en estudios posteriores, incluyendo uno de los incluidos en el presente compendio^{441,442}. En el apartado *Discusión* se profundizará mejor sobre estas discrepancias y el posible papel de los Ac antimielina en el futuro.

2.2.6 Diagnóstico diferencial

Podemos establecer tres apartados en el diagnóstico diferencial de los SCA:

- a) Enfermedades inflamatorias desmielinizantes idiopáticas del SNC: EAD, NMO o la mielitis transversa idiopática
- b) Enfermedades inflamatorias del SNC no desmielinizantes: lupus, la enfermedad de Behçet, la sarcoidosis u otras vasculitis. Aquí se podrían incluir también las provocadas por agentes infecciosos, como la enfermedad de Lyme.
- c) Enfermedades no inflamatorias del SNC: ictus o enfermedades metabólicas.

Quizá sean las del primer grupo las que inicialmente pueden crear más complicaciones diagnósticas. Tradicionalmente, la EAD se presenta con alteraciones conductuales y cognitivas, incluso con alteración de la conciencia, sintomatología atípica para un SCA. Es más frecuente en niños, aunque también se observa en adultos jóvenes y siempre hay que sospechar la posibilidad de que estemos ante una EM de inicio atípico, por lo que hay que realizar un seguimiento a largo plazo de dichos pacientes³⁶¹. La NMO puede presentarse inicialmente como una NO, una mielitis

transversa o ambos. Habitualmente la severidad de los síntomas es mayor que la de los SCA y su recuperación peor. A su vez, la lesión medular suele ser más extensa en el caso de la NMO (tres o más segmentos) y la RM craneal casi siempre es normal o con lesiones localizadas en hipotálamo o cuerpo calloso. No obstante, el hallazgo de los Ac antiacuaporina-4 asociados a la NMO facilita muchas veces el diagnóstico^{230,361,443}.

Resumiendo, ante la sospecha de un SCA es necesario realizar una RM no sólo para verificar una enfermedad desmielinizante, sino para descartar otras causas (compresivas, tumorales por ejemplo) que pudieran ser las responsables de la clínica y más si se presenta de forma subaguda. Habrá que tener en cuenta otras consideraciones, como la de descartar una enfermedad de Lyme en las regiones donde es prevalente o patología vasculítica cuando la clínica sea atípica o la RM no sea del todo concluyente.

2.2.7 Tratamiento

Los SCA pueden ser tratado en función de sus circunstancias particulares como cualquier brote de EM (ver 1.6.1). En muchas ocasiones, no obstante, pueden resolverse sin intervención terapéutica.

Tanto el IFN β como el AG han sido probados en diferentes estudios clínicos, principalmente para comprobar si retrasan o disminuyen el riesgo de conversión a EMCD. Así, tanto el IFN β -1a subcutáneo (estudio ETOMS³⁸⁰ y más recientemente REFLEX⁴⁴⁴), como el IFN β -1a intramuscular (estudio CHAMPS)³⁸¹, el IFN β -1b subcutáneo (estudio BENEFIT)¹⁵⁶, el AG (estudio PreCISe)⁴⁴⁵ y la teriflunomida oral (estudio TOPIC⁴⁴⁶) mostraron una menor tasa de conversión en dos años comparados con placebo (alrededor del 35% *versus* 50%) en paciente con SCA y RM patológica. Estos tratamientos también reducían la aparición de nuevas lesiones en T2 y de manera moderada reducían el incremento de la atrofia cerebral^{360,447,448}. Como consecuencia de estos estudios, dichos fármacos han sido aprobados por las agencias

reguladoras para poder iniciarse en pacientes con un SCA y riesgo de desarrollar una EMCD a corto plazo.

Diferente cuestión es si el inicio precoz del tratamiento también acaba redundando en un mejor pronóstico a medio y largo plazo. En los estudios anteriormente mencionados, tanto en las fases de seguimiento como desde el momento que el paciente presentaba un segundo brote, el paciente que había recibido placebo pasaba automáticamente a recibir tratamiento activo. En el estudio BENEFIT, esa diferencia de inicio en el tratamiento sí que suponía una reducción de la discapacidad a los tres años de seguimiento⁴⁴⁹, pero ya no era evidente a los 5 años²⁸⁰. A pesar de este efecto moderado visto sobre la reducción de la discapacidad cuando se inicia de manera precoz el tratamiento inmunomodulador, intuitivamente muchos clínicos actúan según esta opción. En el estudio longitudinal de historia natural de Fisniku *et al.* con 20 años de seguimiento se observaba que una menor acumulación de lesiones en T2 durante los primeros 5 años retrasaba el paso a una EMSP³⁸⁴, lo que estaría a favor de dicha práctica. . No obstante, ese mismo estudio encontró un 20% de pacientes con un SCA y RM patológica que no habían sufrido un segundo episodios y hasta un tercio de los pacientes que desarrollaron una EMCD sufrían sólo una mínima discapacidad durante el periodo de seguimiento, por lo que también podría haber razones que justifiquen una actitud más conservadora. Se requieren nuevos estudios, incluyendo los medicamentos introducidos más recientemente, para poder contestar esta preguntas. Otra opción a contemplar es la de utilizar fármacos que tengan un efecto neuroprotector, aunque todavía no se ha encontrado ninguno que demuestre hacerlo de manera efectiva. Para poder desarrollar ensayos que contesten esta cuestión y dada la poca viabilidad de que estos se alarguen indefinidamente, se necesita encontrara marcadores subrogados; las medidas de atrofia o la evolución de las lesiones hipointensas persistentes en T1 se han postulado como posibles herramientas para dicho fin⁴⁵⁰. Otros autores, sin embargo, han destacado las limitaciones de dichas medidas⁴⁵¹.

PRESENTACIÓN

PRESENTACIÓN

La posibilidad de predecir de manera precoz la evolución de un paciente con un SCA tanto en cuanto su capacidad de conversión a EM (ya sea siguiendo criterios de McDonald o de Poser) como en su evolución clínica, podría ser de capital importancia a la hora de tomar decisiones terapéuticas. La RM ha demostrado ser una herramienta muy eficaz en dicho cometido, pero sería útil encontrar biomarcadores no radiológicos que pudiesen aportar una información complementaria. Dicho empeño es el que ha motivado el presente trabajo, que dado el extenso número de factores a analizar, se ha centrado en tres aspectos:

- 1) Clínico: Estudio de los SCA con clínica poco común (hemisféricos y polirregionales) en comparación con las formas más frecuentes de presentación
- Pelayo R, Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Comabella M, and Montalban X. Polyregional and hemispheric syndromes: a study of these uncommon first attacks in a CIS cohort. Mult Scler 2007; 13 (6) 731-736

- 2) Neurofisiológico: Estudiar si los potenciales evocados multimodales (PEMMs) realizados tras un SCA añaden información al pronóstico en cuanto a conversión a EM y discapacidad a medio plazo.
- Pelayo R, Montalban X, Minoves T, Moncho D, Rio J, Nos C, Tur C, Castillo J, Horga A, Comabella M, Perkal H, Rovira A, and Tintoré M. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? Mult Scler 2010 16(1) 55-61

3) *Marcadores serológicos:* Evaluar el valor pronóstico en cuanto a conversión en EMCD de los Ac anti-MOG y anti-MBP en el suero de los pacientes con un SCA

- **R Pelayo, Tintoré M , Montalban X, Rovira A, Espejo C, Reindl M, and Berger T. Antimyelin antibodies with no progression to multiple sclerosis. N Eng J Med 2007 356 (4) 426-428** (incluido en el apartado anexo).

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La RM se ha convertido en la herramienta básica para el diagnóstico de la EM y para establecer el riesgo de conversión y discapacidad de los SCA. No obstante, pueden existir otros factores (clínicos, neurofisiológicos o marcadores serológicos) que unidos a los datos radiológicos, aumenten su capacidad predictiva en los SCA.

En concreto, la presentación polirregional o hemisférica (factor clínico), los PEMMs (factor neurofisiológico) o los Ac anti-MOG y anti-MBP en el suero (marcador serológico) podrían añadir una información útil a los hallazgos radiológicos en cuanto al riesgo de conversión y de discapacidad de los SCA.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Determinar la frecuencia y describir clínica y radiológicamente las formas de presentación atípica del SCA en una cohorte de pacientes evaluados de forma prospectiva, así como evaluar el riesgo de conversión a EM de los SCA polirregionales y hemisféricos.
2. Estudiar si los PEMMs pueden dar una información complementaria a la radiológica en cuanto al riesgo de conversión a EMCD y discapacidad a medio plazo en pacientes con un SCA.
3. Analizar si la presencia de los Ac anti-MOG y anti-MBP en el suero de los pacientes con un SCA confiere un riesgo más elevado de conversión a EMCD.

PUBLICACIONES

PUBLICACIONES

I. Pelayo R, Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Comabella M, and Montalban X. Polyregional and hemispheric syndromes: a study of these uncommon first attacks in a CIS cohort. *Multiple Sclerosis* 2007; 13 (6) 731-736

II. Pelayo R, Montalban X, Minoves T, Moncho D, Rio J, Nos C, Tur C, Castillo J, Horga A, Comabella M, Perkal H, Rovira A, and Tintoré M. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? *Mult Scler* 2010 16(1) 55-61

PUBLICACIÓN I

Pelayo R, Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Comabella M, and Montalban X. *Polyregional and hemispheric syndromes: a study of these uncommon first attacks in a CIS cohort. Multiple Sclerosis 2007; 13 (6) 731-736*

ARTICLE

Multiple Sclerosis 2007; 13: 731–736

Polyregional and hemispheric syndromes: a study of these uncommon first attacks in a CIS cohort

R Pelayo¹, M Tintore¹, A Rovira², J Rio¹, C Nos¹, E Grivé², N Téllez¹, M Comabella¹ and X Montalban¹

Clinically isolated syndromes (CIS) classically refer to optic neuritis (ON), brainstem or spinal cord syndromes. Less common first episodes suggestive of central nervous system (CNS) demyelination, such as hemispheric or clinically polyregional syndromes, have been only slightly studied. The aim of this study was to describe these CIS topographies in our cohort of patient with a CIS. We evaluated 320 patients with a CIS, and classified the topographies of the attacks according to clinical symptoms only into CIS of the optic nerve (123), brainstem (78), spinal cord (89), hemispheric (6), polyregional (12) or undetermined (12) topographies. Patients underwent brain MRI within three months of their first attack, and again 12 months later. Conversion to multiple sclerosis (MS), determined either clinically or by magnetic resonance imaging (MRI), was evaluated according to topography. Hemispheric and polyregional syndromes were closer to brainstem or spinal cord syndromes than ON in clinical and MRI conversion terms, although a statistical analysis was not performed because of the small number of patients. There are differences between several studies in the definition, and, therefore, the prevalence of these so-called atypical CIS. Consensus on the denomination and definition of these syndromes must be reached. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 731–736. <http://msj.sagepub.com>

Key words: clinically isolated syndromes; hemispheric; multifocal; multiple sclerosis; polyregional

Introduction

Onset of relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) occurs, for most patients, with a clinically isolated syndrome (CIS), which often classically refers to optic neuritis (ON), brainstem or spinal cord syndrome [1].

Patients with ON usually refer unilateral globe pain, often aggravated by eye movement, visual loss and/or alteration of colour vision [2,3]. Brainstem syndromes usually present with oscillopsia, diplopia abolished by the closing of either eye, and internuclear ophthalmoplegia seen on examination [3]. Spinal cord syndromes usually start with partial myelitis, and characteristically asymmetric clinical findings with predominant sensory symptoms.

Follow-up studies have provided evidence that patients with lesions on magnetic resonance imaging (MRI) at the time of the first attack frequently experience development of clinical definite multiple sclerosis (CDMS), whereas the risk is lower in patients with normal MRI scans [4–7]. Our group has recently published that MRI at baseline appears to be crucial at MS presentation rather than CIS topography [8].

Two topographies of clinical events suggestive of MS differ from so-called *classical* CIS: polyregional or multifocal (ie, ON plus myelitis, ON plus brainstem syndrome, myelitis plus brainstem syndrome or the three topographies at a time), and hemispheric syndromes. There is, however, no agreement as to a common definition for these syndromes or what name to actually give them;

¹ Department of Neurology, Unit of Clinical Neuroimmunology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma (UAB), Barcelona, Spain

² Department of Radiology, Magnetic Resonance Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma (UAB), Barcelona, Spain

Author for correspondence: Raül Pelayo, Unitat de Neuroimmunologia Clínica (UNIC), Edif. Escola d'Enfermeria planta 2, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Pg. Vall d'Hebron 119–129, 08035 Barcelona, Spain. E-mail: esclerosis.multiple@vhebron.net

Received 31 May 2006; accepted 27 September 2006

732 R Pelayo et al.

they have been previously scarcely studied in terms of MRI characteristics, presence of oligoclonal bands and risk of conversion to MS compared to classical CIS. It would be of interest to find out whether these uncommon first attacks have similar or different behavior in comparison with the other topographies.

The aim of our study was to describe the prevalence as well as the demographic, clinical and MRI characteristics of polyregional and hemispheric syndromes in a cohort of patients with CIS.

Patients and methods

This study is based on longitudinal, clinical, cerebrospinal fluid (CSF) and MRI data, prospectively acquired as of 1995 from a cohort of patients with CIS. Patients presenting for the first time with monophasic neurological symptoms of the type seen in MS were recruited at our MS center in Vall d'Hebron University Hospital (Barcelona, Spain). Inclusion criteria were: (1) CIS suggestive of central nervous system demyelination; (2) age < 50 years; and (3) onset of symptoms within three months prior to both clinical and MRI examinations. All patients were asked about any history of neurological disturbances.

A total of 320 patients were included. Detailed history and physical examination at baseline and follow-up were performed by one of five neurologists. Patients were seen every three to six months, and were instructed to report any new symptoms or worsening of pre-existing symptoms. Topography of the attack was classified according to clinical symptoms into CIS of the optic nerve, brainstem, spinal cord or 'other' CIS. The last group was examined to identify hemispheric and polyregional syndromes. CIS were classified into hemispheric and polyregional syndromes according to clinical symptoms referred by the patients that were confirmed on examination. Hemispheric syndromes were defined when this topography was the sole explanation for the symptoms, and was confirmed by examination. Polyregional syndromes were defined when at least two clinical topographies were suggested by the clinical symptoms, and confirmed by examination. Subtle neurological alterations not suggested by clinical symptoms, such as a mild decrease in vibration, a mild urinary urgency, a mild nystagmus or an isolated Babinski, which are sometimes seen in patients with CIS even in the context of normal MRI scans, were not taken into account to finally confirm a CIS patient as polyregional. Only patients with very clear symptoms referring to different topographies and confirmed by examination, such as ON plus myelitis, were included in this category. When 'other CIS' could

not be classified into either one of these two groups, they were labeled 'undetermined syndromes'.

To detect IgG oligoclonal bands (OB), we examined unconcentrated CSF together with appropriately diluted serum by agarose isoelectric focusing combined with immunoblotting and avidin-biotin-amplified, double-antibody, peroxidase staining [9]. OB were considered positive when two or more bands were demonstrated in CSF only.

Brain MRI was performed on a 1.0- or 1.5-Tesla scanner with a standard head coil, after the first demyelinating event and was repeated after 12 months of follow-up. MRI included the following pulse sequences: transverse proton density and T2-weighted conventional spin-echo (2200/20–90/1 [repetition time/TE/excitations]) or fast spin-echo (3000/14–85/2) and, in some patients, contrast-enhanced (0.1 mmol/kg; scan delay 5 minutes) T1-weighted spin-echo (600/15/2). For both sequences, we used a section thickness of 5 mm, a pixel size of approximately 1 × 1 mm, and an interleaved scan mode with an intersection gap of either 1.5 mm, when using conventional spin-echo sequences, or 5 mm, when using fast spin-echo sequences, resulting in 26 contiguous sections covering the whole brain. The MRI scans were assessed by two neuroradiologists blinded to clinical follow-up. In case of discrepancy, a final decision was reached by consensus after a third analysis of the images. In the baseline scan, we applied the Barkhof four-parameter dichotomised MRI model, which included the presence of the following lesions: (1) at least one gadolinium enhancing lesion (or at least nine lesions on the T2-weighted images); (2) at least three periventricular lesions; (3) at least one juxtacortical lesion; and (4) at least one infratentorial lesion.

A diagnosis of CDMS was made when new symptoms occurred after an interval of at least one month, and only when other diagnoses had been excluded. CDMS was diagnosed when there was a second attack with a new neurological abnormality confirmed by examination.

According to the MRI component of the new McDonald criteria, evidence of dissemination in space (DIS) was provided in two ways [10]: (1) presence of three of four MRI Barkhof parameters [11,12]; or (2) presence of at least two T2 lesions plus OB [10]. Dissemination in time (DIT) was fulfilled when at least one new T2 lesion appeared in the MRI taken after 12 months. Although, according to McDonald criteria, in some scenarios three MRI scans may be required to confirm the existence of a new T2 lesion, this confirmation was not performed in our study. Therefore, the presence of new T2 lesions may be over-represented. The MRI McDonald criteria were met either when patients fulfilled the MRI definitions for DIT and space or when patients had

a second clinical attack. Time of follow-up was calculated as the difference between the date of the last visit and the date of the event.

We performed a descriptive study because of the small number of patients. A statistical analysis to compare the data (demographic, clinical and MRI) from these syndromes with the previously reported data in the classical CIS was also not performed because of the small numbers.

Results

Of the 320 patients included in this study, 232 were female and 88 male (female/male ratio: 2.63), and mean age at presentation was 29.7 years (8.2 standard deviation). The median clinical follow-up time was 39 months (IQR (21.6–60.9)). In total, 123 patients (38.4%) had ON, 78 (24.4%) had brainstem symptoms, and 89 (27.8%) had spinal cord syndromes. Characteristics of the 'classical CIS' have been previously reported elsewhere [11].

The 30 patients (9.5%) who had a different presentation were reclassified after a second analysis; 12 (3.8% of the whole cohort) had a polyregional syndrome, six (1.9%) had a hemispheric syndrome, and 12 (3.8%) were classified into undetermined topography.

Polyregional syndromes (12 patients)

The median clinical follow-up was 31.9 months (IQR: 21.2–47.8). There were seven females and five males (1:4 female/male ratio), and the mean age at

presentation was 28.2 years (6.9 standard deviation). One patient was diagnosed with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), and was, thus, excluded from analysis. Just one patient had a normal baseline MRI. Seven patients fulfilled three or four MRI Barkhof parameters. A lumbar puncture was performed in 10 patients; seven had positive OB. First year MRI scan was performed in 11 patients, seven of whom showed one or more new lesions. Nine patients fulfilled the McDonald criteria during follow-up, although only six had presented a second relapse. The individual characteristics are described in Table 1.

Hemispheric syndromes (six patients)

The median clinical follow-up was 33.9 months (IQR: 21.6–55.4), there were five females and one male, and the mean age at presentation was 28 years (8.2 standard deviation). Symptom onset was acute in three of the patients, mimicking a stroke. Although all patients had an abnormal baseline MRI, only two patients fulfilled three or four Barkhof criteria; all patients had positive CSF OB. All of the patients had at least one year of clinical follow-up. First year MRI was performed in five patients, four of whom showed new MRI lesions. Three patients fulfilling the McDonald criteria during follow-up converted to CDMS. The individual characteristics are described in Table 2.

Comparison between these uncommon CIS and the classical presentations is shown in Table 3. Note that, although no statistical analysis was performed

Table 1 Description of patients with a polyregional first attack suggestive of MS

| | | Sex | Age | No. of lesions in baseline MRI | No. of Barkhof criteria at baseline MRI | No. of new lesions in annual MRI | OB | Conversion to CDMS | McDonald criteria | Follow-up (years) |
|----|---------------------------|--------|-----|--------------------------------|---|----------------------------------|----------|--------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | ON + myelitis | Female | 25 | >9 | 3 | 1 | Positive | Yes | Yes | 2.7 |
| 2 | ON + myelitis | Male | 36 | >9 | 3 | 20 | Positive | Yes | Yes | 6.7 |
| 3 | Brainstem + myelitis | Female | 26 | 0 | 0 | 0 | Negative | Not | Not | 1.6 |
| 4 | Brainstem + myelitis | Male | 21 | >9 | 4 | 5 | Positive | Yes | Yes | 4.0 |
| 5 | Brainstem + myelitis | Female | 33 | >9 | 4 | Not done | Not done | Yes | Yes | 7.6 |
| 6 | ON + brainstem | Female | 19 | >9 | 1 | 2 | Positive | Not | Yes | 2.6 |
| 7 | Brainstem + myelitis* | Male | 43 | | | | Negative | | | 1.5 |
| 8 | ON + myelitis | Male | 21 | 1 | 2 | 0 | Negative | Not | Not | 1.5 |
| 9 | ON + brainstem | Male | 26 | >9 | 4 | 1 | Positive | Not | Yes | 2.3 |
| 10 | ON + brainstem + myelitis | Male | 32 | 8 | 2 | 5 | Negative | Yes | Yes | 4.2 |
| 11 | Brainstem + myelitis | Female | 27 | >9 | 3 | 1 | Positive | Not | Yes | 2.1 |
| 12 | ON + brainstem | Male | 29 | >9 | 4 | 0 | Positive | Yes | Yes | 3.6 |

*Patient finally diagnosed of CADASIL.

OB, oligoclonal bands; CDMS, clinically definitive multiple sclerosis; ON, optic neuritis.

734 R Pelayo et al.

Table 2 Description of patients with a hemispheric first attack suggestive of MS

| | Sex | Age | No. of lesions in baseline MRI | No. of Barkof criteria in baseline MRI | No. of new lesions in annual MRI | OB | Conversion to CDMS | Fulfill McDonald criteria | Follow-up (years) |
|---|--------|-----|--------------------------------|--|----------------------------------|----------|--------------------|---------------------------|-------------------|
| 1 | Male | 28 | 1 | 0 | 0 | Positive | Not | Not | 5.0 |
| 2 | Female | 22 | 4 | 0 | 1 | Positive | Not | Yes | 2.0 |
| 3 | Female | 44 | >9 | 3 | 3 | Positive | Not | Yes | 2.2 |
| 4 | Female | 22 | 8 | 2 | 10 | Positive | Yes | Yes | 1.0 |
| 5 | Female | 25 | 6 | 2 | Not done | Positive | Yes | Yes | 3.2 |
| 6 | Female | 27 | >9 | 3 | 11 | Positive | Yes | Yes | 6.3 |

OBs, oligoclonal bands; CDMS, clinically definitive multiple sclerosis.

because of the small numbers, features of polyregional and hemispheric CIS resembled more brainstem and spinal cord syndromes than ON in the percentage of patients with normal MRI at presentation, patients fulfilling criteria for DIS at baseline and first year, and patients fulfilling DIT. By definition, patients included in the polyregional group have DIS at baseline.

Discussion

The present study shows that polyregional and hemispheric syndromes are uncommon presentations, and share more characteristics with myelitis and brainstem syndromes than they do with ON. We have recently published that ON patients in our cohort have a smaller risk of conversion to MS than patients with other presentations, although these differences disappear when only patients with an abnormal baseline MRI were compared [8]. In that paper, polyregional and hemispheric syndromes were not specifically analysed, and were included in the group 'other' alongside undetermined syndromes. What appears to occur from the present data is that features of patients with uncommon CIS, polyregional or hemispheric, are closer to those of patients with brainstem or spinal cord syndromes in terms of percentage of patients with

abnormal MRI, new T2 lesions in first year MRI, and positive OB. Patients with ON will have a normal baseline MRI more frequently than the other CIS topographies.

The main difficulty in studying the polyregional syndromes is that there is no consensus definition or given name for these syndromes. In the 1970s, patients were classified according to symptoms at onset, as 'mono-' or 'polysymptomatic'. In McAlpine's classical series, 'polysymptomatic' onset was described in 55% of patients with MS and Sander *et al.* reported on 'monosymptomatic' onset with similar percentages (57%) [2,13]. However, Paty *et al.* found a 'monosymptomatic' onset in the great majority of cases in a study of 461 patients [2,14].

Several years later, there was a shift toward a topographic approach in classifying symptoms at onset. In the early 1980s, the group from Queen Square was pioneered in selecting a population of patients with a first attack through prospective follow-up, both clinical and MRI. They also undertook the labeling of first attacks according to symptom topography (ON, brainstem syndromes and spinal cord syndromes) rather than symptom type (motor, sensory, cerebellar, etc.). To a great extent, this approach contributed to a better understanding of MS, and improved the scientific approach in the pre-diagnostic stages of patients with a first attack. They also contributed to coining the

Table 3 Comparison between different topographies in demographic, clinical and MRI characteristics

| | ON | Brainstem | Myelitis | Polyregional ^a | Hemispheric |
|---|--------------|--------------|-------------|---------------------------|-------------|
| No. patients (%) | 123 (38.4) | 78 (24.4) | 89 (27.8) | 12 (3.8) | 6 (1.9) |
| Female/male | 97/26 | 50/28 | 66/23 | 5/7 | 5/1 |
| Mean age at onset | 28.9 | 29.6 | 31.6 | 28.2 | 28 |
| Median follow-up (months) | 39.9 | 32.9 | 43.2 | 31.9 | 33.4 |
| Abnormal baseline MRI (%) | 61 (50.8) | 58 (76.3) | 63 (75.9) | 10 (90.9) | 6 (100) |
| Positive OB/LP performed (%) | 34/85 (40.5) | 44/56 (78.6) | 51/68 (75) | 7/10 (70) | 6/6 (100) |
| 3–4 Barkof's criteria in baseline MRI (%) | 34 (28.3) | 38 (50) | 32 (38.6) | 7 (63.6) | 2 (33.3) |
| New T2 lesions in annual MRI (%) | 30 (30.9) | 41 (63.1) | 39 (55.7) | 7 (63.6) | 4 (66.7) |
| Fulfill McDonald criteria (%) | 45 (36.6) | 45 (57.7) | 44 (49.4) | 9 (81.8) | 5 (83.3) |
| Conversion to CDMS (%) | 34 (27.6) | 33 (42.3) | 32 (36.0) | 6 (50) | 3 (50) |
| Mean (SD) of time to CDMS (months) | 18.8 (19.1) | 19.6 (17.6) | 20.2 (16.6) | 7 (2.5) | 33.3 (29.8) |

^aData on ON, brainstem and myelitis patients have been reported previously [11].

ON, optic neuritis; OB, oligoclonal bands; LP, lumbar puncture; CDMS, clinically definite MS; SD, standard deviation.

term 'clinically isolated syndrome' for patients with a first attack. However, patients with hemispheric or polyregional symptoms then remained untackled [15].

Both Poser and McDonald criteria also consider both mono- and polysymptomatic presentations [3,10]. Within diagnostic criteria, polysymptomatic presentation is considered when separate signs or symptoms could not be accounted for on the basis of one single lesion. Recently, the group from the Mayo Clinic has reported on prognostic outcome in terms of disability in a population of 161 patients with either poly- or monoregional symptoms at onset [16]. Nevertheless, no specific definition of either term is approached in the paper. Seventeen patients (10.6%) were classified in the polyregional group, and they had worse prognosis in terms of disability compared with the monoregional group, even though this difference did not reach statistical significance.

The ETOMS trial used the terms 'unifocal' or 'multifocal' CIS [17]. The risk of conversion was about two-fold higher for multifocal compared with unifocal presentations. Some 40% of patients had a multifocal onset, possibly because symptoms and signs were included in the definition, although this was not fully specified in the paper. In contrast, the subgroup of patients with a polyregional presentation was very small in our cohort, because only patients with two or more clearly ascertained clinical topographies, referred by the patient and confirmed by examination, were considered. Patients presenting with symptomatic ON and symptomatic myelitis, but not those with a clinically significant ON with a Babinski sign, for instance, would be considered poliregional or multifocal, as the time for the development of the Babinski sign would be unknown. As the CHAMPS trial [18] only included patients with monosymptomatic disease, other patients with polysymptomatic disease were, therefore, not studied.

Recently, a proposal for standardisation to classify CIS as monofocal or multifocal has been attempted [19], establishing a stepwise evaluation scheme of signs and symptoms aiming to distinguish mono- from multifocal syndromes. Patients participating in the BENEFIT clinical trial were classified following these recommendations. Some 237 of 496 (47.8%) patients were classified as multifocal, a similar percentage to that in the ETOMS trial. This study chooses the terms 'monofocal' and 'multifocal' rather than mono- and polysymptomatic.

Although there is no agreed definition for these syndromes, the terms 'polyregional' or 'multifocal' seem to be more accurate than the term 'polysymptomatic', for patients with a single topography will usually be polysymptomatic. Two approaches can

be made to reach a consensus definition. Patients with symptoms related to one topography, but with subtle signs referring to other topographies, as has recently been proposed by other authors, may be considered poliregional/multifocal, or alternatively only patients with at least two clinical topographies suggested by symptoms and confirmed by examination, as we have considered in our cohort of patients, would be considered poliregional/multifocal. Obviously definitions including patients with monofocal symptoms, but accepting other signs, will encompass a greater number of patients than definitions considering only symptoms suggestive of at least two topographies and confirmed by examination. Variability between physicians would also increase in the laxest definition. Major analysis of both groups must be performed in order to find a definition that will be useful in clinical practice.

Some of the results from the description of polyregional syndromes in our cohort deserve some consideration. The percentage of pathological baseline MRI in the polyregional group was larger than in the classical CIS group, the polyregional syndromes group more frequently showed three or four Barkhof criteria or new T2 lesions than the classical CIS group. The polyregional syndromes group also fulfilled McDonald's criteria and converted to CDMS more frequently and earlier than other syndromes. Polyregional cases that had not converted had less follow-up than the other cases with a polyregional syndrome. Findings in baseline MRI are not surprising as these attacks have DIS by definition. Once a clinically meaningful definition is reached by consensus, studies with larger number of patients will confirm whether these differences stand.

Hemispheric syndromes have not been compared to other presentations. Four patients (2.5%) were classified in this group in the Mayo cohort [15]. Some 23% of the treated patients, and 30% in the placebo group in the ETOMS study, were classified in the 'Cerebrum' group [16]. Six patients (1.9%) belong to this group in our study. Clinical symptoms referring to hemispheric topography, such as clear hemiparesis confirmed by examination, were used to include such patients. Attacks were classified as undetermined when the hemispheric topography was not the sole explanation for the doubtful symptoms. Differences in the percentages of patients having symptoms related to the hemispheres at onset are also important (30 versus 1.9%) throughout the different studies. In the ETOMS study, no specific guidelines were used to make uniformed definitions of different topographies. In the baseline visit, investigators had to tick which areas of the CNS were involved. Spinal cord, brainstem, cerebrum, cerebellum, optic nerve and other were the different possibilities. Several of these regions could be ticked at a time. No specific

736 R Pelayo et al.

guidelines were provided to fulfill this part of the protocol. Perhaps some syndromes with a unique affection of one limb are labeled as 'spinal cord syndromes' in the Mayo and our cohorts, but as 'cerebrum syndrome' in the ETOMS study. Neurological criteria used to classify symptoms in relation to specific topographies are clearly less than uniform. Three of the cases in our study had an acute presentation mimicking stroke, and their MRI showed a pseudotumoral lesion causing the symptoms (two of these cases have been previously reported [20]). Despite the small number of hemispheric cases, differences with ON were also found. These findings also require further studies with larger numbers of patients.

Twelve patients could not be classified into one specific topography. Most had symptoms that would be attributable to more than one of the groups. In the ETOMS study, six patients (4%) were classified in the group 'Other' [16]. We have not studied the undetermined patients because it is a highly heterogeneous group, beyond the scope of the present work.

With this paper, we aim to mainly focus on drawing the attention of the MS community toward the differences seen between studies in the prevalence of these 'atypical CIS', and also on the need for a consensus to be reached on the denomination and definition of these syndromes (polyregional or multifocal, in particular). In our previously reported cohort, ON had a smaller risk for conversion to MS than other groups [8]. This study supplies further information. According to the findings in the present cohort, patients with atypical CIS are infrequent. Hemispheric and polyregional syndromes are closer to brainstem or spinal cord syndromes than ON. Collaborative studies are needed to clarify the prognostic characteristics of these uncommon CIS.

Acknowledgements

The authors thank Joseph Graells for language editing, M^a José Vicente and Rosalía Horno for their expert task as MS nurses, Mireia Castillo for her help in the research laboratory, and Fundació Esclerosi Multiple (FEM) and Red CIEN for supporting, in part, the MS Unit at our centre.

References

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; **343**: 938–52.
2. Compston A, Ebers G, Lassman H, McDonald, Matthews B, Wekerle H. *McAlpine's multiple sclerosis*; Chapter 5, third edition. Churchill Livingstone.
3. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; **13**: 227–31.
4. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; **27**: 581–85.
5. Río J, Nos C, Rovira A, Tintore M, Codina A, Montalban X. The development of multiple sclerosis following an isolated episode of optic neuritis. Magnetic resonance study. *Med Clin (Barc)* 1997; **109**: 370–72.
6. Miller DH, Ormerod IEC, McDonald WI, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP et al. The early risk of multiple sclerosis after optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; **51**: 1569–71.
7. Söderström M, Ya-Ping J, Hillert J, Link H. Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF and HLA findings. *Neurology* 1998; **50**: 708–14.
8. Tintore M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Tellez N et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005; **57**: 210–15.
9. Anderson M, Álvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cógato I, Fredman P, Frederiksen J et al. Cerebro-spinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 897–902.
10. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; **50**: 121–27.
11. Tintore M, Rovira A, Martínez MJ, Río J, Díaz-Villoslada P, Brieva L et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; **21**: 702–706.
12. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; **120**: 2059–69.
13. Sanders EACM, Arts RJHM. Paraesthesiae in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1986; **74**: 297–305.
14. Paty DW, Poser C. *The diagnosis of multiple sclerosis*. Thieme-Stratton, 1984.
15. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; **346**: 158–64.
16. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH et al. Change in MS-related disability in a population-based cohort. *Neurology* 2004; **62**: 61–69.
17. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001; **357**: 1576–82.
18. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ et al. Intramuscular interferon beta 1-a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *NEJM* 2000; **343**: 898–904.
19. Uitdehaag BMJ, Kappos L, Bauer L, Freedman MS, Miller D, Sandbrink R et al. Discrepancies in the interpretation of clinical symptoms and signs in the diagnosis of multiple sclerosis. A proposal for standardization. *Mult Scler* 2005; **11**: 227–31.
20. Rovira A, Pericot I, Alonso J, Río J, Grivé E, Montalban X. Serial diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of acute large demyelinating brain lesions: case report. *Am J Neuroradiol* 2002; **23**: 989–94.

Multiple Sclerosis 2007; **13**: 731–736

<http://msj.sagepub.com>

PUBLICACIÓN II

Pelayo R, Montalban X, Minoves T, Moncho D, Rio J, Nos C, Tur C, Castillo J, Horga A, Comabella M, Perkal H, Rovira A, and Tintoré M. *Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? Mult Scler 2010 16(1) 55-6*

Research Paper

Multiple
Sclerosis

Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes?

Multiple Sclerosis
16(1) 55–61
© The Author(s), 2010.
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1352458509352666
msj.sagepub.com



R Pelayo^{1,2}, X Montalban¹, T Minoves³, D Moncho³, J Rio¹,
C Nos¹, C Tur¹, J Castillo¹, A Horga¹, M Comabella¹, H Perkal¹,
A Rovira⁴ and M Tintoré¹

Abstract

The role of multimodal evoked potentials (MMEPs) in establishing multiple sclerosis (MS) diagnosis and prognosis has diminished nowadays. The objective of this article is to evaluate whether MMEPs add information to MRI in identifying patients with higher risk of relapse or development of disability after a clinically isolated syndrome (CIS). Patients who underwent visual, somato-sensory and brainstem auditory evoked potentials (EPs) were identified from a cohort of consecutive CIS. Patients also underwent brain MRI within 3 months of first attack. We analysed time to second attack and to Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 3.0 according to number of Barkhof criteria and number of abnormal MMEPs. A complete study was performed in 245 patients who were followed for a mean of 76.4 months (interquartile range: 61 to 96). Seventy-one patients (29%) had the three EPs normal, 115 patients (47%) had one abnormal EP; 40 patients (16%) had two; and 19 patients (8%) had three abnormal EPs. Baseline MRI determined the risk for converting to clinically definite MS and correlated with disability according to previous studies. EPs individually did not modify the risk of conversion or disability. However, the presence of three abnormal EPs increased the risk of reaching moderate disability (hazard ratio 7.0; 1.4–34.9) independently of baseline MRI. In conclusion, in the presence of three abnormal EPs could help identify CIS patients with a higher risk of developing disability, independently of MRI findings. However, the utility of MMEPs is limited by the low percentage of CIS patients having the three abnormal at baseline.

Keywords

clinically isolated syndrome, evoked potentials, multiple sclerosis, predictors of disability

Date received: 6th July 2009; accepted: 27th September 2009

Introduction

Over 80% of patients with multiple sclerosis (MS) present with a relapsing–remitting form of the disease. These patients initiate with a clinically isolated syndrome (CIS) such as optic neuritis (ON), brainstem/cerebellar syndrome, or a partial myelitis. Once a CIS has occurred, it is important to estimate the future risk of developing MS and disability. In recent years MRI has been shown to be the most reliable diagnostic and prognostic marker.^{1–6} Lately, baseline MRI findings have been shown to predict the development of clinically definite MS (CDMS) at 20 years. Moreover, lesion volume and its change over the first few years have been correlated with disability at this very long time point.⁷ Presence of positive oligoclonal bands has also been associated with a two-fold increased risk of developing a second attack independently of MRI, although this

does not modify the risk for developing disability.⁸ Other biological markers such as antimyelin antibodies remain controversial.^{9,10} The diagnostic value of

¹Multiple Sclerosis Center of Catalonia, Clinical Neuroimmunology Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

²Institut Guttmann, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

³Department of Neurophysiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

⁴Magnetic Resonance Unit (Department of Radiology), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

Corresponding author:

Dr Raúl Pelayo, Institut Guttmann, Camí de Can Ruti s/n, 08916 Badalona, Spain. Email: rpelayo@guttmann.com; Dr Mar Tintoré, Clinical Neuroimmunology Unit, Vall d'Hebron Hospital, Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Email: mtintore@vhebron.net

evoked potentials (EPs) has diminished nowadays when only visual EPs (VEPs) are included in the McDonald 2001 and 2005 diagnostic criteria.^{11,12} The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology performed an evidence-based review looking at the usefulness of EPs in identifying clinically silent lesions in patients with suspected MS. They concluded that VEPs and somato-sensory EPs (SEPs), but not brainstem auditory EPs (BAEPs), were probably useful in identifying patients at risk for developing CDMS (Class II). Furthermore, they strongly recommended that the scientific community perform longitudinal studies in patients with CIS considering a multivariate analysis including other diagnostic tests such as MRI.¹³ The prognostic value of EPs for long-term disability is also under discussion.¹⁴⁻²¹ Given the fact that the role of MRI is nowadays well established, studies considering a combination of tools such as MRI plus EPs are clearly of more value. The aim of this study is to evaluate whether multimodal evoked potentials (MMEPs) add information to MRI in predicting both a second attack and development of disability in patients with CIS.

Methods

The present study is based on longitudinal clinical, cerebrospinal fluid (CSF), and MRI data prospectively acquired from a cohort of patients with CIS recruited at our centre between 1995 and 2001. MMEPs were part of our CIS protocol within this time period, although when the protocol changed only VEPs were systematically performed. Patients presenting for the first time with monophasic neurologic symptoms of the type seen in MS were recruited at the Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona. Inclusion criteria were as follows: (1) a CIS suggestive of central nervous system demyelination involving the optic nerve, brainstem, spinal cord, or other topography, not attributable to other diseases; (2) age <50 years; (3) onset of symptoms within 3 months of both clinical and MRI examinations. Clinical, CSF and MRI assessments have been previously detailed elsewhere.^{1,2,22} At the interview, patients were initially asked about any previous history of neurologic disturbances and then were seen every 3 to 6 months.

Brain MRI was performed after the first demyelinating event on a 1.0-T or 1.5-T machine with a standard head coil including the following sequences: transverse proton-density and T2-weighted conventional spin echo and, in some patients, contrast-enhanced T1-weighted spin-echo. The MRI scans were assessed by two radiologists who were blinded to clinical follow-up. We applied the four Barkhof criteria.²³ For patients in whom a contrast-enhanced T1-weighted sequence was

obtained, we scored the presence of at least one enhancing area related to a lesion seen on T2-weighted images. Only 31.1% of the patients received gadolinium, because our protocol during the period 1995 to 2001 did not include contrast enhancement for all patients. The number of baseline lesions was also scored. A spinal cord MRI was only performed in patients presenting with spinal cord syndromes and therefore it was not used in our analysis.

Patients fulfilling one or two Barkhof criteria on one hand and patients fulfilling three or four Barkhof criteria on the other were grouped together because they were very similar in behaviour. Thus, three different categories for MRI Barkhof criteria were specified: zero Barkhof criteria, one or two Barkhof criteria and three or four Barkhof criteria. In patients with brainstem syndromes, patients with a single symptomatic lesion were considered to have a normal MRI.

MMEPs were obtained according to guidelines published previously.²⁴ Stimulation and recording were carried out using a Nicolet Viking IV (Madison, WI, USA). SEPs were obtained on electrical stimulation of the median nerve at the wrist for the upper limb and of the tibial nerve at the ankle for the lower limb. Latencies of the main peripheral, spinal and cortical components were measured, and central conduction time was calculated as the difference between cortical and spinal latencies. VEP to pattern reversal achromatic checks were recorded over Oz of the 10-20 international EEG system, with Fz as the reference. Latency of the P100 component and amplitude N75-P100 were measured. BAEP to clicks at 90/100 dB normal hearing level/level were recorded at the Cz electrode referred to the ipsilateral and contralateral ear. The latency of the main peaks I, III and V, the inter-peak latencies (I-III, III-V and I-V) and the *I:V* amplitude ratio were measured.

Only patients with results from the three types of EPs performed were analysed. The reader of EPs was blinded to both clinical endpoints, which were second attack (CDMS) and development of disability (Expanded Disability Status Scale [EDSS] score of 3.0). Patients were classified according to the MMEP findings into 'three abnormal EPs' (VEP + SEP + BAEP), 'two abnormal EPs' (VEP + SEP, VEP + BAEP, SEP + BAEP), 'one abnormal EP (VEP, SEP or BAEP)' and 'no abnormal EP'. Time of follow-up was calculated on the difference between the date of the last visit and the date of the neurologic event.

A diagnosis of conversion to CDMS was made when new symptoms occurred after an interval of at least 1 month and only when other diagnoses had been excluded. CDMS was diagnosed when there was a second attack with a new neurological abnormality that was confirmed by examination.²⁵ Disability was evaluated according to the EDSS score in each visit

and only EDSS performed during stability periods were considered. The cut-off for defining the presence of moderate disability was established when EDSS was equal to or higher than 3.0.²⁶

Standard protocol approvals, registrations and patient consent

The clinical protocol was approved from the ethical committee of our hospital. All of the patients signed informed consent about the different clinical exams to perform and the anonymous use of the data in research.

Statistical analysis

Parametric or non-parametric comparative statistics were performed according to normality of the distribution of the continuous variables. A χ^2 test was performed to compare categorical variables. Kaplan-Meier analysis was used to estimate cumulative survival probabilities and to build survival plots. In order to assess the association between the presence of abnormal EPs and both time to CDMS and time to development of disability, multivariate analysis using Cox proportional hazard regression was performed. MRI parameters such as number of Barkhof criteria were considered as potentially relevant covariates.

Results

Of a total cohort of 336 patients included between 1995 and 2001, the three EPs were performed in 247 (73.5%) patients, 176 (71%) of whom were women and 71 (29%) men with a mean age at onset of 29 years. Eighty-nine patients (36%) presented with ON, 58 (24%) with brainstem symptoms, 75 (30%) with spinal cord syndrome, and another 25 (10%) patients had a different presentation (hemispheric, polyregional or undetermined topography). The mean clinical follow-up time was 76.4 months (interquartile range [IQR]: 61–96 months), 6.4 years. Clinical distribution of the patients is shown in Figure 1.

Two patients were excluded because an alternative diagnosis appeared during follow-up: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (one) and Leber's hereditary optic neuropathy (one).

Demographic, clinical and MRI characteristics of the 89 patients with an incomplete study were similar to those patients with all EP performed, except for mean of follow-up which was shorter in the incomplete study subgroup (58.3 months).

Of the 245 patients finally considered, 71 (29%) had all three EPs normal, 115 patients (47%) had one

abnormal EP (VEP=64, SEP=40, BAEP=11); 40 patients (16%) had two abnormal EPs (VEP + SEP = 16, VEP + BAEP = 14, SEP + BAEP = 10) and 19 patients (8%) had three abnormal EPs. As for radiological characteristics, 88 patients (36%) fulfilled zero Barkhof criteria, 63 (26%) fulfilled one or two Barkhof criteria, and 94 (38%) fulfilled three or four Barkhof criteria. The number of abnormal EPs according to the MRI classification is shown in Table 1. This table shows that on the one hand, nearly half of the patients with three normal EPs fulfilled zero Barkhof criteria and, on the other hand, 63% of the patients with three abnormal EPs fulfilled three or four Barkhof criteria.

CDMS was diagnosed in 108 patients (44%). The median conversion time for this group was 15.1 (IQR 9.4–30.1) months and the mean was 23.6 (SE 2.2) months.

Conversion to CDMS and number of patients reaching EDSS ≥ 3 according to MRI results is shown in Table 2. The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI; adjusted by age, sex, and topography of first attack) for the number of Barkhof criteria, taking zero Barkhof criteria as the reference group, were 10.7 (4.4–25.8) for one or two Barkhof criteria and 21.2 (9.0–50.2) for three or four Barkhof criteria. The HR and 95% CI for reaching EDSS ≥ 3 , taking zero Barkhof criteria as the reference group were 7.1 (0.7–69.6) for one or two Barkhof criteria and 35.8 (4.3–294.6) for three or four Barkhof criteria.

No significant increase in relapse risk (adjusted by age, sex, topography of first attack and number of Barkhof criteria in baseline MRI) was associated with the number of abnormal EPs. Conversion to CDMS and number of patients reaching EDSS ≥ 3 according to MMEPs is shown in the Table 2. The group with three abnormal EPs, however, showed a significantly higher risk to develop moderate disability HR 7.0 (1.4–34.9) adjusted by age, sex, topography of first attack and number of baseline Barkhof criteria. Kaplan-Meier curves estimating the relative risk of reaching EDSS ≥ 3 , also adjusted by these factors, are shown in Figure 2.

Seventy-three (30%) patients were on disease-modifying drugs (DMDs), mainly one of the available DMDs, all of whom had started treatment after their second attack. The mean time from CIS onset to therapy initiation was 34 months (SD 24 months). Multivariate analysis for time to reach EDSS 3.0 controlling for covariates such as sex, age, topography of first attack and MRI showed that DMDs were an important predictor of disability, probably because patients with a more active disease started treatment. Seventy-three percent of the treated patients versus 24% of the non-treated patients fulfilled three or four Barkhof criteria at baseline ($p < 0.0001$).

Table 1. Number of abnormal evoked potentials according to the number of Barkhof criteria

| | | Number of abnormal evoked potentials | | | | Total (%) [*] |
|----------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-----------|----------|----------|------------------------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| Number of Barkhof criteria | Barkhof 0 (%A) | 34 (39%) | 43 (49%) | 7 (8%) | 4 (5%) | 88 (36%) |
| | Barkhof 1–2 (%A) | 16 (25%) | 33 (52%) | 11 (18%) | 3 (5%) | 63 (26%) |
| | Barkhof 3–4 (%A) | 21 (22%) | 39 (42%) | 22 (23%) | 12 (13%) | 94 (38%) |
| | Total (%) ^{**} | 71 (29%) | 115 (47%) | 40 (16%) | 19 (8%) | 245 (100%) |

%A = Percentage of patients with 0, 1, 2 or 3 abnormal evoked potentials in each Barkhof criteria group.

^{*}Percentage of patients fulfilling 0, 1–2 or 3–4 Barkhof criteria regarding the total. ^{**}Percentage of patients fulfilling 0, 1, 2 or 3 abnormal evoked potentials regarding the total.

Table 2. Hazard ratio associated with conversion to CDMS and time to EDSS 3.0 according to number of Barkhof criteria and number of abnormal EP

| | CDMS | | EDSS \geq 3 | |
|------------------------|--------------|-----------------|---------------|------------------|
| | NI/N2 (%) | HR (95% CI) | NI/N2 (%) | HR (95% CI) |
| No of Barkhof criteria | | | | |
| Barkhof 0 | 6/88 (7%) | 1 [*] | 1/88 (1%) | 1 [*] |
| Barkhof 1–2 | 32/63 (51%) | 10.7 (4.4–25.8) | 3/63 (5%) | 7.0 (0.7–69.6) |
| Barkhof 3–4 | 70/94 (75%) | 21.2 (9.0–50.2) | 17/94 (18%) | 35.8 (4.4–294.6) |
| No of abnormal EP | | | | |
| 0 normal | 24/71 (34%) | 1 [*] | 3/71 (4%) | 1 [*] |
| 1 abnormal | 48/115 (42%) | 1.0 (0.6–1.8) | 8/115 (7%) | 1.2 (0.3–4.8) |
| 2 abnormal | 23/40 (58%) | 1.4 (0.7–2.6) | 5/40 (13%) | 1.6 (0.3–7.9) |
| 3 abnormal | 13/19 (68%) | 1.6 (0.8–3.2) | 5/19 (26%) | 7.0 (1.4–34.9) |

^{*} 1, Reference category; NI, Number of patients developing CDMS or reaching EDSS 3.0, N2, Number of patients fulfilling the baseline criteria

Discussion

Our study shows that CIS patients with three abnormal EPs (VEP, SEP, BAEP) at baseline have a higher risk of developing disability independently of MRI characteristics. MMEPs were not useful in predicting conversion to CDMS.

Although many data sources strongly support the role of MRI as a useful tool to predict conversion and development of disability in patients with CIS,^{1,3–5} other prognostic factors can be very useful. The use of EPs in the diagnosis of MS has decreased nowadays particularly since 2001, when the McDonald criteria were published recommending the unique use of VEPs. Our study has failed to show any close relationship between the number of abnormal EPs and the risk of conversion when MRI findings are considered as a covariate. Cross-sectional and longitudinal studies with VEPs in ON patients have demonstrated conflicting results when analysing the susceptibility to developing MS.^{20,27–29} A higher conversion rate was seen in

patients with severe amplitude loss in a sequence of multifocal VEP during the first year after an ON,^{27,28} but flash and pattern reversal VEP did not prove to be useful in predicting conversion to MS in a cross-sectional study.²⁹ Another recent study has analysed the role of EPs in predicting the development of MS in patients with ON.²⁰ Baseline SEP and motor EP (MEP) were performed in 27 patients with ON and abnormal VEP followed over a mean of 20 months. Only 6 of 27 (22%) patients showed abnormal SEP and MEP at baseline. All patients with abnormal EP and all patients with normal EP but abnormal baseline MRI (19/27; 70%) developed MS according to the McDonald criteria. Referring to the Poser criteria, 4 of 6 (67%) patients with abnormal EP had a second relapse compared with 3 of 21 (15%) with normal EP. However, the small number of patients included in this particular study makes it difficult to draw reliable conclusions.

Although several authors have emphasized the role of EPs to predict disability,^{14–21,30–33} few studies have

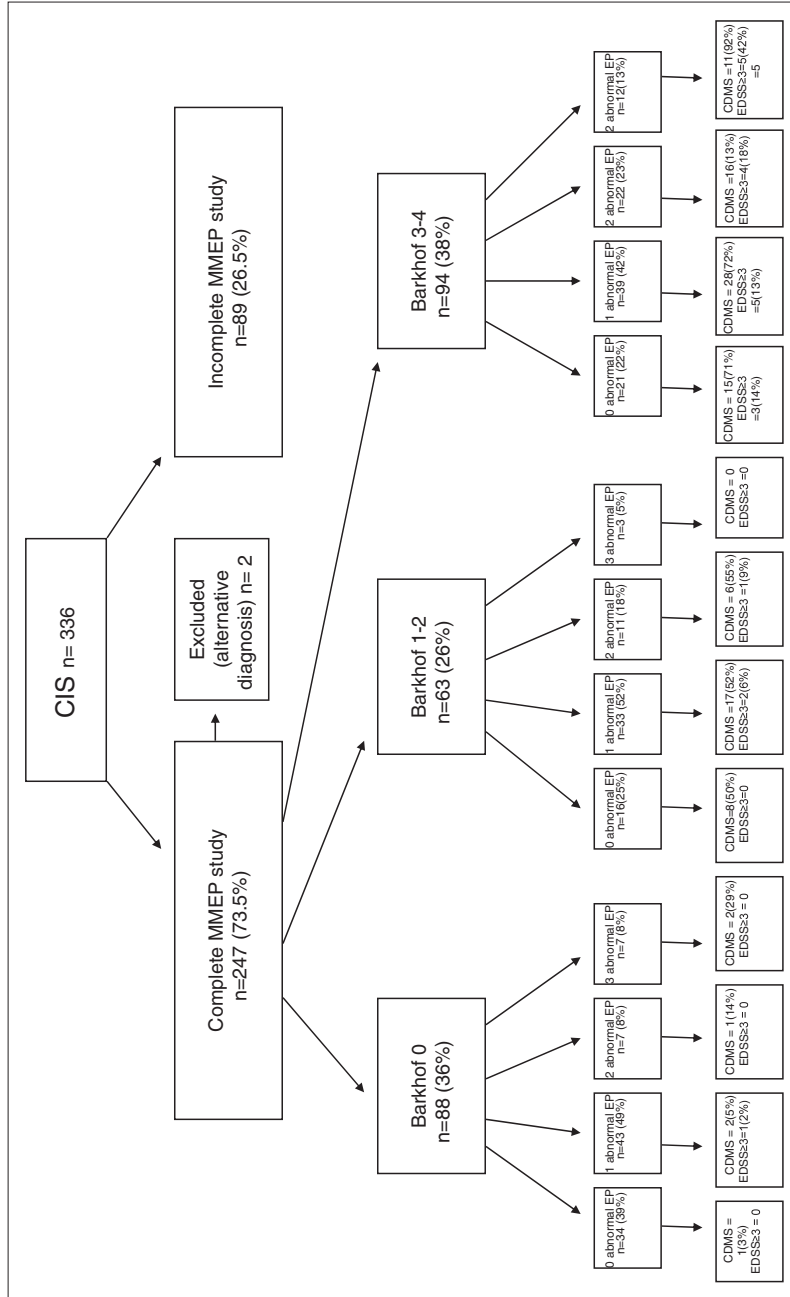


Figure 1. Flow diagram with the clinical distribution of the patients included in our analysis. CIS, clinically isolated syndrome; MMEP, multimodal evoked potential; EP, evoked potentials; CDMS, clinically defined multiple sclerosis.

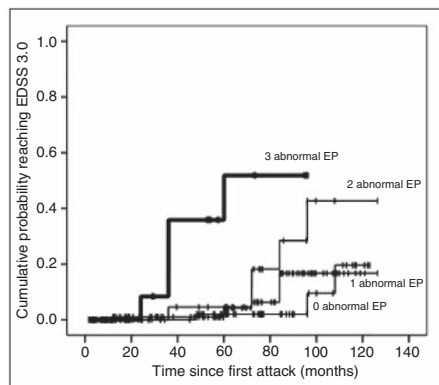


Figure 2. Time to reach an Expanded Disability Status Scale score of 3.0 according to number of abnormal evoked potentials. Legend: Normal evoked potentials (low risk; dotted line); one abnormal evoked potential (low risk; dashed line); two abnormal evoked potentials (intermedium risk; thin solid line); and three abnormal evoked potential (high risk; thick solid line).

been performed at early stages of the disease,^{18–21} none of which has been specifically focused on CIS patients. The sum score of MEP and SEP performed at early stages of MS (mean 1.2 years from disease onset) was found to be highly predictive of clinical disability (EDSS \geq 3.5) at 5 years (odds ratio 11.0).¹⁸ In another study, SEP performed during the first 2 years of disease in 37 CDMS patients correlated with EDSS after 5 and 10 years and with conversion to secondary progressive MS.¹⁹ In an unpublished study, EDSS correlated with a sum of z-transformed latencies of MMEP (including VEP, MEP and SEP) and the number of pathological findings in a group of patients with a disease onset of under 10 years and EDSS score of 3.5 or less, including only three patients with a CIS.²¹

Unlike these other studies, we have considered baseline MRI findings as a covariate in our analysis, because MRI use is universally widespread in clinical practice. Other strengths of our study come from the high number of patients included and the long follow-up of this cohort (more than 6 years). Although we have identified that patients with three abnormal EPs have a higher risk of developing disability independently of MRI characteristics, the efficiency of MMEP is debatable, as only 8% of the CIS patients in our cohort had three abnormal EPs at disease onset. For the sake of simplicity, we have considered a qualitative evaluation of ‘abnormal’ or ‘normal’ EPs, instead of using EP amplitudes and latencies or sum scores considering the four extremities. MEPs were not included in our protocol, so we cannot rule out

that patients with abnormal MEPs at baseline could have a higher risk of reaching high EDSS scores in the long term. Another limitation of our study is that DMDs may have interfered with our results regarding disability. DMDs were specifically prescribed to patients with a more aggressive disease course, which probably explains the observation that the treated population was more disabled in the long term. This limitation is difficult to overcome nowadays as more patients are currently being treated.

In conclusion, MMEPs could help to identify patients with a high risk of developing disability. However, their utility would be limited to cases when MRI findings are taken into account, because only patients with the three abnormal EPs (VEP, SEP, BAEP) show a considerable risk of clinical impairment.

Acknowledgments

The authors thank Xavier Vidal for statistical advice and Joseph Graells for language editing. The authors are also indebted to FEM (Fundació Esclerosi Múltiple), to Maria José Vicente and Rosalía Hornos (nurses of the MS unit).

References

1. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Are optic neuritis really more benign than other first attacks? *Ann Neurol* 2005; 57: 210–215.
2. Tintoré M, Rovira A, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MRI criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler* 2001; 7: 359–363.
3. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* 1993; 116: 135–146.
4. O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS: a 10 year follow-up. *Brain* 1998; 121: 495–503.
5. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 158–164.
6. Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Neurology* 1997; 49: 1404–1413.
7. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808–817.
8. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70: 1079–1083.
9. Kuhle J, Pohl C, Mehling M, et al. Lack of association between antemyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 371–378.

10. Pelayo R, Tintoré Montalban X, et al. Antimyelin antibodies with no progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 426–428.
11. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.
12. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846.
13. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1720–1725.
14. O’Connor P, Marchetti P, Lee L, et al. Evoked potential abnormality scores are a useful measure of disease burden in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 44: 404–407.
15. Fuhr P, Borggrefe-Chappuis A, Schindler C, et al. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124: 2162–2168.
16. Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, et al. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1030–1035.
17. Ghezzi A, Martinelli V, Torri V, et al. Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests. *J Neurol* 1999; 246: 770–775.
18. Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, et al. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 58–65.
19. Casanova B, Coret F, Parra S, et al. Predictive value of evoked potentials in multiple sclerosis. A 12-years follow-up study. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl 2): 11/92.
20. Jung P, Beyerle A, Ziemann U. Multimodal evoked potentials measure and predict disability progression in early relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 553–556.
21. Schlaeger R, Schindler C, Grize L, et al. Combined visual, motor and somatosensory evoked potentials as markers of clinical disability in early multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: e5.
22. Tintore M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MRI criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702–706.
23. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The utility of MRI in suspected MS. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 602–611.
24. Deuschl G, Eisen A. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the international Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; 52(Suppl): 192–211.
25. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research proposals. *Ann Neurol* 1983; 13: 227–231.
26. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
27. Klistorner A, Graham S, Fraser C, et al. Electrophysiological evidence for heterogeneity of lesions in optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4549–4556.
28. Fraser C, Klistorner A, Graham S, et al. Multifocal visual evoked potential latency analysis: predicting progression to multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 847–850.
29. Samsen P, Chuenkongkaew WL, Masayaanon P, et al. A comparative study of visual evoked potentials in optic neuritis and optic neuritis with multiple sclerosis. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 313–318.
30. Walsh JC, Garrick R, Cameron J, et al. Evoked potentials changes in clinically definite multiple sclerosis: a two years follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 494–500.
31. Nuwer MR, Packwood JW, Myers LW, et al. Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drugs study. *Neurology* 1987; 37: 1754–1761.
32. Andersson T, Siden A. Multimodality evoked potentials and neurological phenomenology in patients with multiple sclerosis and potentially related conditions. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1991; 31: 109–117.
33. Sater RA, Rostami AM, Galetta S, et al. Serial evoked potentials studies and MRI imaging in chronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 171: 79–83.

RESUMEN DE RESULTADOS

RESUMEN DE RESULTADOS

POLYREGIONAL AND HEMISPHERIC SYNDROMES: A STUDY OF THESE UNCOMMON FIRST ATTACKS IN A CIS COHORT.

Las formas atípicas de SCA como los síndromes hemisféricos o polirregionales han sido poco estudiadas. En primer lugar intentamos evaluar la frecuencia de dichos síndromes en una cohorte de 320 pacientes con un SCA: 123 pacientes presentaban una NO, 78 un síndrome de tronco, 89 un síndrome medular, 6 un síndrome hemisférico, 12 un poliregional y en 12 fue imposible determinar su topografía. Posteriormente se evaluó el riesgo de conversión a EMCD o EM siguiendo los criterios de McDonald e cada uno de estos grupos. Aunque la poca prevalencia de las formas atípicas de SCA hace difícil un análisis estadístico adecuado, aparentemente los grupos de pacientes con síndrome hemisférico y polirregional se comportaron de forma similar a de las mielitis o los síndromes de fosa posterior en cuanto a la conversión en EM. El grupo con NO mostró una tasa de conversión menor que el resto de los grupos.

Finalmente se diserta sobre la falta de acuerdo en la definición de estos SCA atípicos, enfatizándose la necesidad de un consenso.

DO MULTIMODAL EVOKED POTENTIALS ADD INFORMATION TO MRI IN CLINICALLY ISOLATED SYNDROMES?

El papel diagnóstico de los PEMMs en el diagnóstico de la EM ha ido disminuyendo durante los últimos años. Con el presente estudio se pretende evaluar si los PEMMs añaden información a la RM en pacientes con un SCA en cuanto a la aparición de un segundo brote o de discapacidad a medio plazo. Para ello se seleccionaron en una cohorte de pacientes consecutivos con un SCA aquellos a los que se les había realizado de manera precoz PEVs, PESs y PEATs. También se les realizó a todos ellos una RM craneal dentro de los 3 primeros meses tras el episodio. Posteriormente analizamos el tiempo que tardaron en presentar un segundo brote y en llegar a una puntuación en la escala EDSS de 3,0, en relación con el número de criterios de Barkhof y el número de PEMMs alterados.

Finalmente 245 pacientes fueron estudiados, con una media de seguimiento de 76 meses: 71 (29%) mostraron tres PE normales, 115 (47%) tenían uno alterado, 40 (16%) dos y 19 (8%) los tres alterados. La presencia de uno de los PEs alterado de manera individual no supuso un aumento del riesgo en desarrollar una EMCD o de discapacidad. Tampoco los PEMMs añadían información a los hallazgos de la RM craneal en cuanto a la conversión en EMCD. No obstante, la presencia de los 3 PEs alterados suponían un riesgo mayor de desarrollar discapacidad moderada (EDSS 3,0), independientemente de los hallazgos de la RM (*hazard ratio* 7,0 (0,7-69,6)).

Podemos pues concluir que la presencia de 3 PEs alterados puede ayudarnos a identificar pacientes con un SCA con alto riesgo en desarrollar discapacidad, de forma independiente a los hallazgos radiológicos. No obstante, su utilidad se ve limitada por el bajo porcentaje de pacientes con un SCA que presentaron de forma basal una anomalía en los 3 PEs.

ANTIMYELIN ANTIBODIES WITH NO PROGRESSION TO MULTIPLE SCLEROSIS

Algunos autores han identificado que la presencia de Ac anti-MOG y anti-MBP en el suero de pacientes con un SCA y lesiones en la RM craneal características de EM está asociada a una aparición más temprana de un segundo brote. No obstante, dicho hallazgo no ha sido confirmado por otros grupos de investigación, achacándose diferencias en los métodos del análisis de laboratorio como posible explicación de dicha disparidad.

En el presente estudio se pretende reproducir los hallazgos del principal estudio que determinó que la presencia de Ac anti-MOG y anti-MBP se relacionaba con un mayor riesgo en desarrollar una EMCD. Para ello se utilizó la misma técnica y ésta se realizó en el mismo laboratorio que en el estudio original.

De una cohorte de 463 pacientes con un SCA se seleccionaron aquellos de los que dispusiésemos una muestra de suero, llevasen al menos un año de seguimiento, cumplieren criterios de Fazekas en la RM craneal y BOC positivas en el LCR.

Finalmente 114 pacientes fueron incluidos en el estudio, con una media de seguimiento de 47 meses (desviación estándar 21,2). Los pacientes con Ac antimielina positivos no presentaron más riesgo de conversión a EMCD que aquellos sin presencia de Ac. Podemos concluir que no queda demostrado que la presencia de Ac anti-MOG y anti-MBP en el suero de pacientes con un SCA sea un marcador de riesgo de conversión a EMCD.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La EM es una enfermedad crónica que afecta principalmente a una población joven y que puede provocar una discapacidad importante. Aunque se desconocen muchos de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad, sabemos que participan fenómenos inflamatorios y de lesión axonal. Ambos mecanismos interactúan ya desde las fases iniciales de la enfermedad, incluso antes de sus primeras manifestaciones, de una manera que hoy en día aún esta en discusión. Éste es el motivo por el que durante los últimos años se ha puesto el foco en los SCA³⁵⁸⁻³⁶⁰, tanto para poder detectar de manera lo más temprana posible aquellos pacientes que acaban desarrollando una EM como identificar factores precoces de discapacidad. Podemos decir, sin ningún género de dudas, que la RM ha sido el elemento diagnóstico que más ha contribuido al diagnóstico precoz de la EM. De hecho, esto justificó la aparición de los criterios de McDonald¹⁴⁸ y sus posteriores evoluciones^{149,150}, llegando a ser posible en este momento diagnosticar un EM a pacientes con un SCA y determinados hallazgos radiológicos.

No obstante, es necesario también identificar factores diferentes a la RM convencional, dado que en muchas ocasiones podemos encontrarnos ante pacientes que no cumplen los criterios radiológicos en el momento inicial y que todavía no tenemos marcadores lo suficientemente sensibles y específicos de discapacidad a largo plazo. No se debe olvidar que el proceso diagnóstico se inicia con la identificación de unos síntomas clínicos que nos hacen sospechar que estamos ante una posible EM o, en su caso, ante un posible primer brote de la enfermedad. Clásicamente, se han considerado tres tipos de SCA: las NO, las mielitis o los síndromes de tronco (incluyéndose aquí los cerebeloso)¹¹⁹. Sin embargo, el diagnóstico de SCA no deja de ser un diagnóstico clínico, y no del todo acotado, en la que participa un neurólogo o un equipo con experiencia. Así, un porcentaje pequeño de pacientes podrían ser clasificados fuera de estos tres grupos, principalmente aquellos con clínica hemisférica o con síntomas que envuelven varias localizaciones.

8.1 SCA hemisféricos y polirregionales

En el primer artículo del presente trabajo, se estudiaron las características de aquellos SCA que no formaban parte de ninguna de las presentaciones habituales en una cohorte de pacientes atendidos de forma consecutiva. A dichos pacientes, además del seguimiento clínico, se les realizaba al menos una RM craneal basal y al año, además de una determinación de BOC en el LCR. De un total de 320 casos, 30 formaban parte de lo que podríamos denominar “otras presentaciones”. Un análisis de este grupo permitió clasificar a 12 pacientes como polirregionales (en aquellos casos que presentasen síntomas en los que claramente se viese envuelta más de una localización, un 3,8% de toda la cohorte) y 6 como hemisféricos (un 1,9% del total); 12 pacientes no pudieron clasificarse de forma evidente en ningún grupo.

Como principal conclusión del estudio se observó que los síndromes hemisféricos y polirregionales presentaban características más parecidas a los síndromes de tronco y medulares que a las NO. En un artículo publicado anteriormente sobre esta misma cohorte de pacientes, las NO tenían un riesgo de conversión a EM menor que el resto de presentaciones, aunque dichas diferencias desaparecían cuando seleccionábamos sólo al grupo con RM patológica³⁶⁶. Los síndromes hemisféricos y polirregionales se comportaban de manera similar a los de tronco y medulares en cuanto a porcentaje de pacientes con RM basal con lesiones características, nuevas lesiones en T2 en la RM realizada al año y BOC positivas, mientras las NO tenían un porcentaje mayor de RM craneal basal normal. El análisis estadístico de los datos comparados se desestimó por el bajo porcentaje de pacientes con clínica de SCA atípica.

Los síndromes hemisféricos han sido poco estudiados y comparados con otras presentaciones de SCA. En una cohorte de la Clínica Mayo se identificaron 4 pacientes (un 2,5% del total)⁴⁵². En el estudio ETOMS se identificaron dentro de un grupo denominado “*cerebrum*” a un 30% de los pacientes del grupo placebo y un 23% del grupo que recibió tratamiento inmunomodulador³⁸⁰, aunque queda claro al observar

los porcentajes, que englobaban a un grupo de características diferentes al que hemos clasificado nosotros como síndromes hemisféricos. En nuestro caso, para contemplar dicha clasificación los pacientes debían presentar una sintomatología hemisférica clara, por ejemplo, una hemiparesia. Probablemente muchos de los pacientes clasificados en “*cerebelum*” en el estudio ETOMS lo hubiesen sido como mielitis o incluso como síndromes de tronco en la cohorte de la clínica Mayo o la del presente estudio, aunque esta hipótesis no puede verificarse al no existir unos criterios unificados. Hay que destacar que tres de los pacientes con un síndrome hemisférico (el 50%) tuvieron una presentación aguda que obligó a un diagnóstico diferencial con un ictus (dos de estos casos han sido publicados previamente⁴⁵³). A pesar del pequeño número de pacientes que requiere examinar con cautela los resultados, cabe destacar que todos los pacientes con síndromes hemisféricos presentaban alteraciones en la RM y BOC positivas. Recientemente, el grupo MAGNIMS ha descrito la presencia de determinados patrones lesionales en la RM característicos de los síndromes hemisféricos y cuya presencia no es significativa en el resto de SCA, como la corona radiata posterior y superior o el fascículo longitudinal superior⁴⁵⁴.

El término polirregional requiere más explicaciones, ya que no ha habido un claro consenso ni en la definición ni en la nomenclatura de los SCA que afectan a varias topografías. En la década de los setenta ya se hablaba de un inicio mono o polisintomático en función de su sintomatología. En las series clásicas de McAlpine se describe un inicio “polisintomático” en el 55% de los pacientes con EM¹¹⁹, mientras que en la serie de Sander *et al.* un 57% tenían un inicio “monosintomático”⁴⁵⁵. Incluso en las series publicadas por Paty *et al.* se usa el término “monosintomático” para describir la forma más frecuente de inicio de una EM^{119,456}. A partir de los ochenta, no obstante, se produce una evolución hacia una clasificación topográfica de los SCA. Así, el grupo de Queen Square fue pionero en la selección de pacientes con un primer episodio sugestivo de EM y la realización de un seguimiento prospectivo clínico y radiológico de los mismos. Clasificaron los primeros episodios en NO, síndromes de tronco y mielitis, en vez de tomar un criterio sintomático (motor, sensorial,

cerebeloso...). A partir de este cambio de paradigma los avances en el estudio de los SCA han podido ser mayores, aunque este grupo en particular no hace referencia explícita a los síndromes polirregionales (tampoco a los hemisféricos) ¹⁵⁵.

Tanto en los criterios de Poser como los de McDonald también se hace referencia a las presentaciones mono y polisintomáticas^{143,148}, considerándose polisintomáticas cuando diferentes signos y síntomas no pueden explicarse con una sola lesión. En una cohorte de 161 pacientes publicada por Clínica Mayo, con datos de discapacidad tras 10 años de seguimiento, utilizan los términos mono y polirregional, aunque sin definir ambos conceptos⁴⁵². Diecisiete pacientes (10,6%) fueron clasificados como polirregionales, mostrando un peor pronóstico que los monorregionales, aunque sin significancia estadística. El estudio ETOMS usó los términos SCA “unifocal” y multifocal³⁸⁰. Hasta un 40% de los pacientes se clasificaron como multifocales, por lo que probablemente se consideraron síntomas y signos, aunque tampoco se especifica una definición. El riesgo de conversión en el grupo multifocal era casi el doble que en el unifocal. En el estudio CHAMPS la presentación polisintomática se consideró criterio de exclusión para participar en el estudio, incluyendo sólo aquellos pacientes cuyos síntomas principales pudiesen englobarse dentro de los SCA “clásicos” (NO, mielitis o síndromes de tronco)³⁸¹.

En 2005, Uitdehaag *et al.* propusieron una estandarización de la clasificación de los SCA en monofocales y multifocales³⁶², describiendo los pasos para agrupar las formas de presentación en un grupo o en otro en función de síntomas y signos. En el estudio BENEFIT se siguieron dichas recomendaciones a la hora de clasificar clínicamente a los pacientes. Casi la mitad de los SCA (237 de 496, un 47,8%) se catalogaron como multifocales, porcentajes similares a los del estudio ETOMS. Posteriormente, una reclasificación de los pacientes del estudio CHAMPS con estos criterios, catalogó un 30% de los pacientes como multifocales⁴⁵⁷. El grupo de pacientes multifocales presentaba un volumen lesional en T2 mayor que los monofocales, pero no un mayor número de lesiones totales en T2 o lesiones activas. Tanto en el análisis del grupo CHAMPS como en el de BENEFIT^{156,377,457} se observó una tendencia a que en el grupo monofocal el efecto del tratamiento fuera mayor

(55% vs 36% en CHAMPS y 37% en BENEFIT) en cuanto a conversión a EMCD tras dos años de seguimiento, aunque no alcanzó significancia estadística. En el estudio REFLEX pudo observarse un mayor porcentaje de conversión a EMCD cuando la presentación era multifocal en todas las ramas del estudio⁴⁴⁴. Pero mientras que en los pacientes que recibieron tres dosis de IFN β 1-a el tratamiento se mostró eficaz tanto en el subgrupo de presentación monofocal como el de presentación multifocal, no fue así con el régimen de una dosis a la semana, que no mostró un efecto estadísticamente significativo en los monofocales. En el último estudio publicado sobre un tratamiento de los SCA, el estudio TOPIC con teriflunomida, la variable multifocal/monofocal fue también específicamente recogida dentro de los datos basales, aunque en el artículo correspondiente no se constatan los datos específicos sobre el comportamiento de ambos subgrupos⁴⁴⁶.

En el trabajo del grupo MAGNIMS ya comentado con anterioridad ⁴⁵⁴, también se encontró un patrón en el mapa lesional de los pacientes con presentación multifocal diferente al resto de SCA: en el fascículo longitudinal superior, la radiación talámica anterior, parte anterior de la corona radiata o la sustancia blanca del giro precentral. Hay que señalar que en dicho estudio sólo se encontraron patrones estadísticamente significativos en pacientes con presentación clínica multifocal, hemisférica o de tronco/cerebelar y no en las presentaciones en forma de mielitis o NO.

Doce pacientes no fueron clasificados en ninguna topografía específica. En nuestro estudio. Muchos presentaban síntomas que podían atribuirse indistintamente a más de un grupo. En el estudio ETOMS, seis pacientes (4%) fueron clasificados como “otros”, sin quedar definido en qué consistía dicho grupo³⁸⁰. Se decidió no realizar un análisis específico del grupo dada su heterogeneidad.

Recapitulando y teniendo en cuenta este estudio y la literatura existente, parece más apropiado el uso de los términos “polirregional” o “multifocal” que “polisintomático”, dado que pacientes con afectación de una única topografía pueden referir múltiples síntomas. En nuestro estudio admitimos un criterio más restrictivo que el considerado por Uitdehaag *et al.*³⁶², ya que sólo clasificamos como polirregional/multifocal a aquellos pacientes que refieren síntomas de más de una localización y no aquellos con signos ajenos a dicha sintomatología que podemos encontrar en la exploración. Esto explica el pequeño porcentaje de pacientes con un “SCA atípico” en comparación con lo reflejado en los estudios con un criterio más amplio a la hora de seleccionar pacientes con clínica multifocal^{156,377,457}. Por otra parte, nuestro estudio corrobora lo ya publicado anteriormente con esta misma cohorte (aunque con menor número de pacientes) en cuanto a que las NO tienen un menor riesgo de conversión a EM³⁶⁶ que otros SCA . Dicha conclusión no varía si consideramos el grupo polirregional y hemisférico, ya que éstos parecen comportarse de manera similar, en cuanto a conversión y porcentaje de pacientes con RM inicial patológica, que los síndromes de tronco/cerebelo o las mielitis.

8.2 Papel pronóstico de los PEMMs en los SCA

El segundo de los artículos del presente trabajo se centra sobre el valor pronóstico de los PEs en los SCA.

Antes del desarrollo de la RM, el estudio de los PEs era el mejor método para identificar la afectación subclínica en la EM y así quedaba reflejado en los criterios de Poser¹⁴³. Tras el desarrollo de la RM como herramienta diagnóstica , los PEs empezaron a quedar relegados y así, en los criterios de McDonald y sus sucesivas revisiones^{148,149}, sólo se consideran los PEVs dentro de los criterios de diseminación en espacio, desapareciendo completamente en la última versión de 2010¹⁵⁰. Este abandono progresivo en la práctica clínica no ha permitido estudiar con más

profundidad si hoy en día podían añadir un valor tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de la EM. No hay que olvidar que existen zonas del planeta donde las limitaciones económicas no permiten realizar RM sucesivas a un mismo paciente, por lo que el encontrar herramientas alternativas podría tener una importancia clínica. En nuestro medio sería interesante saber si añaden información a la radiología, dado que la RM está claramente asentada.

En el estudio aquí presentado, en una cohorte de 336 pacientes sucesivos con un SCA, 247 (74%) tenían realizados los tres PEs considerados (PEVs, PEATs y PESs) dentro de los 3 primeros meses desde el inicio de los síntomas. A su vez todos ellos tenían un seguimiento clínico, al menos semestral, y un seguimiento radiológico, con una RM basal, anual y a los 5 años. En resumen, observamos que los PEs no añadían información a la RM a la hora de predecir que pacientes tenían más probabilidades de presentar un segundo brote, pero que el hecho de presentar los tres PEs alterados sí suponían un incremento del riesgo, independientemente de los hallazgos radiológicos, aunque sólo un pequeño número de pacientes presentaba esta característica.

En relación a su capacidad predictiva de conversión a EM, hay pocos artículos publicados con PEs en SCA o en fases muy iniciales de la EM. Quizá el mayor número de artículos hace referencia a la NO. Estudios transversales y longitudinales con PEVs en pacientes con NO han mostrado resultados divergentes en cuanto a su capacidad predictiva para señalar el riesgo de desarrollar una EM⁴⁵⁸⁻⁴⁶¹. En este sentido parece influir la técnica del PEV utilizada en cada caso. Así, ha sido descrita una alta probabilidad de conversión en pacientes con una pérdida de amplitud importante utilizando secuencias de PEVmf^{459,460}, pero no en un estudio transversal realizado con estímulos tipo flash o damero⁴⁶¹. Jung *et al.* analizaron el papel de los PEs a la hora de predecir la conversión a EM en pacientes con NO ⁴⁶². Se realizaron estudios basales con PESs y PEM en 27 pacientes con clínica de NO que tuviesen los PEV alterados y fueron seguidos durante una media de 20 meses. Sólo 6 de 27 (22%) mostraron una

alteración de los PESs y PEM en la exploración inicial. Todos los pacientes con una RM craneal patológica inicial (19/27, 70%) desarrollaron una EM según los criterios de McDonald independientemente de si tenían unos PES normales o no. No obstante, 6 (67%) de los pacientes con los PES alterados presentaron un segundo brote mientras sólo 3 de 21 (15%) de los que tenían los PES normales pasaron a tener una EMCD. Estos resultados, como los propios autores indicaban, deben ser matizados por el pequeño número de pacientes incluidos en el estudio. Más recientemente un estudio ha descrito que el periodo de silencio contralateral obtenido por estimulación magnética transcraneal podría ser útil para detectar un mayor riesgo de conversión a EM en los SCA (valor predictivo positivo del 75%), pero la muestra estudiada no era muy amplia (34 casos)⁴⁶³.

Por otra parte, aunque diversos autores han estudiado el papel de los PES para predecir discapacidad^{254,458,462,464-479}, sólo un pequeño número de ellos se ha centrado en las fases más precoces de la enfermedad^{458,462,467-469} y ninguno de manera específica en los SCA. La suma de las puntuaciones asociadas a los PEMs y a los PESs en pacientes con EM en fase temprana (1,2 años tras el inicio de media) parece tener un alto valor predictivo de discapacidad (EDSS \geq 3,5) a los 5 años (*odds ratio* 11,0)⁴⁶⁷. En otro estudio se vio una correlación de los PESs realizados en los dos primeros años de la enfermedad de 37 pacientes con EMCD con el EDSS a los 5 y 10 años y la conversión en EMSP⁴⁶⁸. Schlaeger *et al.* observaron una correlación entre un sumatorio *z* de diferentes latencias de PEMMs (incluidos PEVs, PEMs y PESs) y la EDSS en pacientes con menos de 10 años de evolución, aunque sólo tres eran un SCA⁴⁶⁹. Más recientemente, este mismo grupo realizó un estudio prospectivo sobre 50 pacientes, también con menos de 10 años de evolución y EDSS menor de 3,5, correlacionando dicho valor *z* con la EDSS tanto en un análisis transversal cada 6 meses como en el análisis longitudinal tras 3 años de seguimiento⁴⁵⁸. También establecieron una correlación en el grupo específico de pacientes con una EMPP⁴⁸⁰.

Estos y otros artículos publicados en los últimos años parecen indicar un cierto resurgir de los estudios neurofisiológicos en EM en cuanto a su capacidad predictora de discapacidad. Así, se encontró una fuerte correlación entre el llamado *EP score*⁴⁶⁶ (en el que cada uno de los PEs analizados puntúan de 0 a 3, siendo 0 la normalidad y 3 la ausencia de potencial, sumándose los valores) y la puntuación EDSS, sobretodo para predecir puntuaciones entre 6,0 y 8,0⁴⁷⁴. Aunque dicha correlación era más alta que la publicada en la mayoría de los estudios que han valorado la RM convencional y discapacidad y la media de seguimiento era de 8 años, el estudio tenía la limitación de ser un estudio retrospectivo. Margaritella *et al.* hicieron su estudio retrospectivo sobre un número importante de pacientes (n=143) con EMRR de corta evolución y EDSS < 3,5 para poder establecer patrones pronósticos de discapacidad⁴⁷⁵. Encontraron que el *EP score* y el tiempo para llegar a una puntuación de 2,0 en la escala EDSS eran los mejores predictores de mal pronóstico y que los resultados neurofisiológicos junto una estabilidad clínica mayor de 3 años podían contribuir a una identificación precoz de pacientes con un buen pronóstico. Este mismo grupo realizó un análisis multivariante retrospectivo sobre 221 pacientes a los que se le realizaron PEMMs y exploraciones clínicas seriadas, encontrando que un modelo de regresión paramétrica en las que de nuevo la combinación de los valores de la EDSS y el valor acumulativo del los *EP score* multimodales eran los mejores predictores de discapacidad a corto plazo⁴⁷⁶. Otros sistemas de cuantificación de la alteración de los PEMMs también se han relacionado con un mayor riesgo de discapacidad. En este sentido, una puntuación consistente en la suma de los PE alterados en un grupo heterogéneo de pacientes (RR y SP) seguidos durante 2 años, mostró una correlación con la discapacidad mayor que la carga lesional en T2⁴⁷⁸. Incluso una alteración en una de las modalidades de PEs (PEVs, aunque multifocales en este caso) se ha postulado como marcador de mal pronóstico⁴⁷⁹

Muchos de los estudios más recientes utilizan los PEs para intentar demostrar la existencia de afectación del SNC subclínica ya desde el inicio de la enfermedad. Así se ha visto que los PEVs multifocales, junto al uso de la tomografía de coherencia

óptica, son útiles en demostrar alteraciones subclínicas de los pacientes con un SCA que no refieren una NO⁴⁸¹. En ese mismo estudio, no obstante, sólo las medidas de la tomografía de coherencia óptica demostraron aumentar el riesgo de conversión a EMCD en un análisis multivariante. Otros autores han encontrado una relación entre cambios microestructurales globales, no únicamente en las vías visuales, medidos por técnicas de tensor de difusión en RM y la alteración de los PEVs (P100 en este caso), tanto en pacientes con SCA como con EM⁴⁸².

El presente trabajo se diferencia de los enumerados previamente no sólo por centrarse únicamente en los SCAs, sino porque se ha considerado la RM basal como co-variable en el análisis, asumiendo su amplio e insustituible uso en la práctica habitual. Otro aspecto que da fortaleza a el estudio es el largo tiempo de seguimiento (6 años), superado por muy pocos estudios. Aunque finalmente se demuestra que los pacientes con alteración de los tres PEs considerados (PEV, PEAT y PES) tienen un riesgo alto de desarrollar discapacidad de manera independiente a los hallazgos radiológicos, sólo un 8% de los pacientes de la cohorte mostraban dicha característica, poniendo en cuestión su eficiencia. Quizá aquí se pueden resaltar algunas limitaciones del estudio con las que podemos matizar esta conclusión. Así, sólo se consideró la dicotomía “normal” o “alterado”, sin contemplarse la posibilidad de establecer diferentes opciones en función del grado de afectación observado o un sumatorio del resultado en cada una de las extremidades. Por otra parte no se han incluido los PEMs y sabemos que el déficit motor tiene una fuerte impronta en el desarrollo de discapacidad y en la puntuación en la escala EDSS. Reforzando esta idea, Schlaeger *et al.* han demostrado que la combinación de la medida de los PEVs junto a los PEMs en un grupo de pacientes con EM (en este caso todos con EMCD) se correlaciona con una mayor discapacidad a los 20 años⁴⁸³. Otra limitación viene dada por el uso de fármacos inmunomoduladores en parte de los pacientes, más en aquellos con un curso más agresivo. No obstante, dicha limitación es difícil de evitar por motivos éticos y por la tendencia cada vez más extendida en la práctica clínica de tratar precozmente a los pacientes. Una labor importante de los estudios neurofisiológicos

en los próximos años será evaluar los cambios subclínicos en aquellos pacientes bajo tratamiento y quizá, valorar su utilidad para valorar con mayor precisión su eficacia. Un reciente estudio parece indicar esta posibilidad, demostrando que los cambios observados en los PEMMs se anticipan a los cambios clínicos medidos con la escala *EDSS*⁴⁸⁴. Otro factor a considerar es el momento en el que se realizaron los PEMMs. Aunque las pruebas en nuestro estudio se efectuaron dentro de los 6 primeros meses tras el inicio de los síntomas y del tratamiento corticoideo en los casos que lo requirieron, no se registró cuál era la evolución de los síntomas de ese primer brote el día de la exploración neurofisiológica. Recientemente se ha comprobado que la capacidad predictora de discapacidad de los PEMMs aumenta en los intervalos libres de brote⁴⁸⁵.

En resumen, los PEMMs pueden ser de utilidad para identificar pacientes con un alto riesgo de desarrollar discapacidad, incluso como factor independiente de la RM. En nuestro caso su eficiencia está limitada por el escaso porcentaje de pacientes que mostraban una alteración en los tres tipos de PEs considerados. Quizá podríamos obtener más información añadiendo los PEMs en el análisis o estableciendo una puntuación consensuada con varios ítems. Parece que en los últimos años se observa un resurgir de los estudios con PEs, posiblemente por la necesidad de buscar marcadores de progresión y discapacidad, por lo que no se deberían descartar totalmente su uso en ensayos clínicos o como una herramienta para detectar grupos determinados de pacientes en la práctica habitual.

8.3. ¿La presencia de Ac anti-MOG y anti-MBP en los SCA confiere un mayor riesgo de conversión a EM?

El artículo del apartado anexo se centra en un tema que en su momento no estuvo exento de polémica y que enlaza con la cuestión de los marcadores bioquímicos de la EM. Ciertamente, el único marcador analítico usado en la práctica clínica habitual es la determinación de las BOC en el LCR. Aunque está incluido en el panel de pruebas complementarias diagnósticas desde los criterios de Poser¹⁴³, ha ido perdiendo peso en las sucesivas revisiones de los criterios de McDonald¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Berger *et al.* publicaron en 2003 que la presencia de Ac anti-MOG y anti-MBP en el suero de pacientes con un SCA y una RM craneal basal alterada se asociaba con una mayor probabilidad de tener un segundo episodio en un plazo de tiempo corto⁴⁴⁰. Dicho riesgo era mucho mayor que el que confería los propios hallazgos de la RM craneal, por lo que de confirmarse esta capacidad predictiva estaríamos ante el principal marcador biológico de EM publicado hasta el momento.

Aunque la proteína MOG constituye sólo el 0,05% de las proteínas de la mielina, tiene un importante impacto inmunológico⁴⁸⁶. Se expresa sólo en el cerebro y muestra una alta inmunogenicidad, induciendo el desarrollo de EAE en los roedores de laboratorio⁴⁸⁷. Además, los Ac anti-MOG convierten una forma moderada de EAE en una forma severa con una extensa desmielinización⁴⁸⁷ y a su vez los linfocitos T proliferan contra MOG más que contra otros antígenos de la mielina⁴⁸⁸. Por otra parte, la MBP constituye un 30% de las proteínas de la mielina y ha sido la proteína utilizada de forma más habitual en los estudios de EAE. Todos estos aspectos explican que se puedan considerar *a priori* los Ac anti-MOG y anti-MBP como potenciales marcadores clínicos de la enfermedad.

Algunos autores han encontrado títulos altos de Ac anti-MOG en pacientes con EM u otras enfermedades neurológicas inflamatorias, comparados con sujetos sanos o con enfermedades no inflamatorias⁴⁸⁹⁻⁴⁹¹. Aunque esta hipótesis es muy atractiva desde un punto de vista patogénico, otros autores han encontrado que los Ac anti-

MOG pueden ser tan comunes en sujetos sanos como en los pacientes con EM⁴⁹². Estos resultados dispares habitualmente se han explicado por las diferencias entre las técnicas de laboratorio empleadas. En Innsbruck se usaron los primeros 125 aminoácidos N-terminales de la MOG recombinante humana expresada en *E. Coli* para realizar un Western Blot y los análisis tipo ELISA previos, perdiéndose los grupos azúcar. En cambio, Lampasona *et al.* usaron una proteína completa humana in-vitro, realizando un análisis más bien cuantitativo radioinmunológico. Tras el artículo de Berger *et al.*, otros grupos intentaron replicar sus resultados en diferentes cohortes de SCA. Así, se analizó la presencia de los Ac en la cohorte de SCA del grupo del hospital de Queen Square en Londres, usando la misma técnica de laboratorio que en el estudio de Innsbruck. En este trabajo la presencia de Ac anti-MOG y anti-MBP no ayudaban a un diagnóstico precoz de EM, aunque se podían alegar diferencias en las características de la RM y de las BOC entre las cohortes de ambos grupos para poder explicar dicha disparidad⁴⁹³.

En nuestro estudio pretendimos solventar las posibles diferencias con el primer estudio utilizando, no sólo la misma metodología en el análisis de laboratorio, sino también los mismos criterios de selección de los pacientes. Para ello, la determinación de los Ac se realizó de manera ciega mediante Western Blot en la Universidad de Innsbruck⁴⁹³. A pesar de ello, no pudieron replicarse los resultados; tampoco si en vez de seleccionar un grupo específico de pacientes considerábamos todos aquellos SCA con al menos un año de seguimiento (datos que no se incluyen en el artículo publicado). En el grupo austriaco se incluyeron 103 pacientes con SCA que cumplían criterios de Fazekas en la RM y tenían BOC positivas en el LCR, observando que los que presentaban Ac anti-MOG y anti-MBP tenían el segundo brote antes y con más probabilidad que los pacientes seronegativos. Sólo 9 de los 39 pacientes seronegativos (23%) sufrieron un segundo brote, con una media de 45,1 meses desde el primer episodio, mientras que en nuestro estudio 23 de 42 pacientes seronegativos (55%) tuvieron un segundo brote, con una media de 12,9 meses desde el inicio. Por otra parte, 21 de los 22 pacientes con Ac positivos tanto para MOG como para MBP en

la cohorte austriaca (95%) tuvieron un segundo brote (media de 7,5 meses), mientras que sólo 7 de los 18 pacientes con esa misma característica en nuestra cohorte (39%) cumplieron criterios de EMCD, con una mediana de conversión de 13,7 meses. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en nuestra cohorte. Otra diferencia entre ambos estudios es la presencia de un pequeño número de pacientes seronegativos para anti-MOG pero con la presencia de Ac anti-MBP, situación que no fue descrita en el estudio de Innsbruck.

Para intentar explicar la divergencia de los resultados entre ambos estudios debemos considerar algunas pequeñas diferencias metodológicas. En el estudio de Innsbruck los pacientes tenían una ventana de reclutamiento muy pequeña y antes de 15 días tenían realizada una RM, una determinación de BOC en el LCR y una extracción de suero, mientras que en nuestra cohorte la ventana era de tres meses. La media de extracción de suero en nuestros pacientes fue de 47,5 días desde el inicio y en solo 18 de ellos se pudo recoger dentro de los primeros 15 días. Actualmente no hay datos suficientes para establecer si esta diferencia entre las fecha de la extracción del suero podría modificar los resultados. Otra diferencia podría ser que en el estudio austriaco todos los pacientes recibieron tratamiento con corticoides y siempre tras la extracción del suero. En nuestra cohorte sólo un 64% de los pacientes recibieron tratamiento corticoideo y no disponemos del dato de si los recibieron antes o después de la extracción del suero. Posteriormente se ha observado que el tratamiento esteroideo reduce los anti-MOG y anti-MBP del tipo IgG, pero no los del tipo IgM⁴⁹⁴.

Otra diferencia que podría aducirse es la presencia de diferencias genéticas entre poblaciones. En este sentido, las características de la cohorte utilizada en nuestro estudio han sido publicadas en diferentes artículos previos al estudio^{169,366,495}, y es similar a otras cohortes de SCA^{380,381,496,497}. Desde el punto de vista clínico, la topografía lesional de nuestros pacientes es parecida a la de la cohorte de Londres^{169,496} y las características radiológicas en general no difieren de las publicadas por otros grupos. No obstante, si que hay diferencias en el porcentaje de pacientes con RM patológica en el grupo de las NO si comparamos nuestra cohorte con la de Londres y la discapacidad a los 5 años también parece menor¹⁵⁹, lo que quizá

podría explicarse por las diferencias genéticas. Parece difícil, sin embargo, condicionar la divergencia entre los resultados de nuestro estudio y el de Innsbruck únicamente a factores genéticos.

El resultado negativo de nuestro trabajo ha sido corroborado en la cohorte de pacientes con un SCA del estudio BENEFIT¹⁵⁶, utilizando la misma metodología que en el estudio de Berger *et al.* y el nuestro⁴⁴¹. La muestra era muy amplia (462 pacientes) y en el análisis se analizaron también los riesgos separados para IgG e IgM de los Ac anti-MOG y anti-MBP. La mediana del tiempo de extracción de las muestras se acercaba más a la de nuestro estudio (55 días), en vez de los 14 días en la cohorte de Innsbruck. Tal como describimos en el presente trabajo, no se observaron diferencias en cuanto al riesgo de conversión a EM ni en las características de la RM en función de la presencia o no de los Ac, incluso tras una selección de pacientes similar a la realizada por el estudio austriaco.

A pesar de la evidencia en contra de la utilidad clínica de estos dos estudios, un nuevo estudio en una cohorte de 51 pacientes publicada por Tomassini *et al.* volvía a encontrar una relación entre la presencia de los Ac anti-MOG y anti-MBP y un mayor riesgo de conversión a EMCD en un corto periodo de tiempo⁴⁹⁸. En dicho estudio, como en el nuestro, la selección de pacientes era similar a la del estudio de Berger *et al.* y el análisis de los Ac se hizo también en el laboratorio e Innsbruck. No encontraron, sin embargo, un mayor riesgo en el grupo seropositivo de conversión a EM según los criterios de McDonald. En la discusión de dicho artículo reflejan las discrepancias con el estudio realizado a partir de los pacientes de BENEFIT y del nuestro, encontrando como única explicación posible las diferencias descritas entre las cohortes y que ya han sido comentadas. También Wang *et al.* realizaron un estudio en sujetos sanos utilizando el método de análisis de Innsbruck⁴⁹⁹. Encontraron un mayor riesgo de desarrollar EM en aquellos con Ac anti-MOG positivos, aunque dicha relación perdía significancia cuando se ajustaban los resultados con el título de Ac contra el VEB.

En los últimos años se ha producido un cambio de rumbo en el conocimiento del papel que juegan los Ac anti-MOG en las diversas enfermedades desmielinizantes. Este cambio de rumbo probablemente está influido por el uso de técnicas basadas en células humanas o murinas que expresan MOG, midiéndose los Ac reactivos por citometría o inmunofluorescencia. Quizá las mayores novedades a este respecto se encuentran en el ámbito de la pediatría. Así, algunos autores observaron títulos elevados de Ac anti-MOG en niños con EAD y SCA, pero no en niños con otras enfermedades neurológicas (incluidas las encefalitis víricas) o en adultos con enfermedades inflamatorias desmielinizantes^{233,500}. Este resultado fue corroborado posteriormente por otro trabajo, en el que no se observó la influencia de los Ac contra el VEB, como sucedía en los estudios en adultos⁵⁰¹. Además se ha visto que no sólo es importante la determinación de los Ac en un solo momento, sino que es básica su variación longitudinal⁵⁰². La permanencia o no de títulos altos de Ac anti-MOG podría diferenciar a los pacientes con EAD de aquellos que acabarán por presentar un segundo episodio y por tanto en verdad padecen una EM²³⁴. En los casos con una enfermedad monofásica los niveles de Ac se reducían rápidamente, mientras se mantenían con fluctuaciones en los casos de EM u otros fenotipos de enfermedad demielinizante inflamatoria recurrente⁵⁰³. Recientemente también se ha adjudicado un papel pronóstico de los Ac anti-MOG en la EAD, relacionándose éstos con determinadas características radiológicas y una mejor evolución clínica⁵⁰⁴. También se ha observado títulos altos persistentes de los Ac anti-MOG en niños con NMO y Ac antiacuaporina-4 negativos, por lo que es factible pensar que deben jugar un papel en este espectro de enfermedades desmielinizantes⁵⁰⁵.

En cuanto a los adultos, cada vez hay más datos sobre la implicación de los Ac anti-MOG en la NMO y otras enfermedades desmielinizantes en su esfera. Kezuka *et al* observaron un peor pronóstico de las NO en los pacientes con Ac anti-NMO y anti-MOG positivos⁵⁰⁶. Sin embargo, en los últimos estudio publicados la presencia de Ac anti-MOG en el suero de pacientes incluidos en el espectro de la NMO, pero con Ac antiacuaporina-4 negativos, indica un mejor pronóstico que en el resto de pacientes

con NMO^{231,232,507}. Además, los pacientes con Ac anti-MOG parecen mostrar un fenotipo característico: la mayoría son hombres jóvenes, con más afectación del nervio óptico que de la médula y mayor afectación de ésta en segmentos bajos.

En resumen, podemos decir que no se ha afianzado el uso clínico de los Ac anti-MOG y anti-MBP en los SCA y la EM en adultos, dado que algunos estudios (entre ellos el nuestro) no han podido reproducir los resultados de aquellos trabajos que sí le daban ese valor. No obstante, en los últimos años los Ac anti-MOG parecen tomar un nuevo papel, principalmente en el ámbito de la pediatría y de la NMO. Serán necesarios nuevos estudios para acabar de confirmar su utilidad en la práctica clínica habitual.

En conclusión, hemos presentado un compendio de tres trabajos en los que se valoran factores pronósticos no radiológico de los SCA. Hay que reconocer que la RM se ha convertido en la herramienta que más ha colaborado en la mejora diagnóstica de la EM. A pesar de ello, algunos aspectos diagnósticos y sobretodo pronósticos no pueden abordarse hoy en día sólo con las pruebas de imagen, por lo que no hay que abandonar el estudio de las características clínicas, neurofisiológicas y analíticas. Cada uno de los tres artículos aquí recopilados constituyen un ejemplo de cada unos de esos tres abordajes. No obstante, ninguno de estos aspectos debería considerarse de manera aislada, sino intentando averiguar si añaden información a la RM. Tras la última revisión de los criterios de McDonald¹⁵⁰ es posible diagnosticar un SCA de EM con una sola RM en algunos casos. En el futuro, pues, deberemos orientar el estudio de los factores clínicos, neurofisiológicos y analíticos en los SCA hacia su valor pronóstico

a medio y largo plazo tanto para brotes como para discapacidad, de respuesta a las terapias, su relación con evolución cognitiva o con la plasticidad neuronal.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández OO, Fernández VV, Guerrero MM, León AA, López-Madrona JCJ, Alonso AA, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Multiple Sclerosis*. 2012 Feb 29;18(3):372–6.
2. Bufill EE, Blesa RR, Galan II, Dean GG. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1995 Apr 30;58(5):577–81.
3. Uria DFD, Abad PP, Calatayud MTM, Virgala PP, Diaz AA, Chamizo CC, et al. Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, northern Spain. *Acta Neurol Scand*. 1997 Nov 30;96(6):375–9.
4. Pardo PJM, Latorre MA, López A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *Journal of Neurology*. 1997 Feb 28;244(3):182–5.
5. Otero-Romero S, Roura P, Sola J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, et al. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Multiple Sclerosis*. 2013 Feb;19(2):245-8.
6. Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2004 Apr;127(Pt 4):844–50.
7. Casado V, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, et al. Direct and indirect costs of Multiple Sclerosis in Baix Llobregat (Catalonia, Spain), according to disability. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:143.
8. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. Elsevier Ltd; 2008;372(9648):1502–17.
9. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2010 Jul 1;9(7):727–39.
10. Kurtzke JFJ. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1975 Jan 31;51(2):137–57.
11. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The Lancet Neurology*. 2004 Dec 2;3:709–18.

12. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2010 May 1;9(5):520–32.
13. Orton S-MS, Herrera BMB, Yee IMI, Valdar WW, Ramagopalan SVS, Sadovnick ADA, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*. 2006 Oct 31;5(11):5–5.
14. Maghzi A, Ghazavi H, Ahsan M, Etemadifar M, Mousavi S, Khorvash F, et al. Increasing female preponderance of multiple sclerosis in Isfahan, Iran: a population-based study. *Multiple Sclerosis*. 2010 Feb 28;16(3):359–61.
15. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology (ASM); 1993 Oct 1;6(4):382.
16. Levin LIL, Munger KLK, Rubertone MVM, Peck CAC, Lennette ETE, Spiegelman DD, et al. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *JAMA*. 2003 Mar 25;289(12):1533–6.
17. Pohl D, Krone B, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Lehnert M, et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 Dec 11;67(11):2063–5.
18. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol*. 2007 Apr 19;61(4):288–99.
19. Lee JK. T Cell Cross-Reactivity and Conformational Changes during TCR Engagement. *J Exp Med*. 2004 Dec 6;200(11):1455–66.
20. Martyn CNC, Cruddas MM, Compston DAD. Symptomatic Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1993 Jan 31;56(2):167–8.
21. Soilu-Hänninen M, Airas L, Mononen I, Heikkilä A, Viljanen M, Hänninen A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005 May 31;11(3):266–71.
22. van der Mei IAFI, Ponsonby A-LA, Dwyer TT, Blizzard LL, B V BV Taylor, Kilpatrick TT, et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *Journal of Neurology*. 2007 Apr 30;254(5):581–90.
23. Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nature Publishing Group [Internet]*. Nature Publishing Group; 2010 Feb 16;6(3):156–66.

24. Pozuelo-Moyano B, Benito-León J. Vitamina D y esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2013 Feb 11;56(4):243–52.
25. Goldberg P. Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence -- (A viewpoint) part 1: sunlight, dietary factors and epidemiology. *Int J Environ Stud.* 1973 Dec 31;6(1):19–27.
26. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* Elsevier; 2010 Jun 1;9(6):599–612.
27. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* 2007;61(6):504–13.
28. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, n MAH, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004 Jan 12;62(1):60–5.
29. Hewer S, Lucas R, van der Mei I, Taylor BV. Vitamin D and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2013 May;20(5):634-41
30. Koch MWM, Metz LML, Agrawal SMS, Yong VWV. Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 2013 Jan 14;324(1-2):10–6.
31. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, Schautzer F, Gneiss C, Lutterotti A, et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2008 Sep;14(8):1026–30.
32. van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile: 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Jul;77(1):47-57.
33. Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest.* 1987 May 31;79(6):1659–64.
34. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain.* 2009. May;132(Pt 5):1146-60.
35. Royal W, Mia Y, Li H, Naunton K. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D levels in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2008 Dec 31;213(1):135–41.
36. Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1* 1501 is

- regulated by vitamin D. PLoS genetics. 2009. Feb;5(2)
37. Branisteanu DD, Waer M, Sobis H, Marcelis S. Prevention of murine experimental allergic encephalomyelitis: cooperative effects of cyclosporine and 1 α , 25-(OH) 2 D 3. *J Neuroimmunol* 1995 Sep;61. (2):151-60
 38. Pozuelo-Moyano B, Benito-León J, Mitchell AJ, Hernández-Gallego J. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2012 Dec 31;40(3):147-53.
 39. Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, Jørgensen L. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Multiple Sclerosis*. 2012 Jul 31;18(8):1144-51.
 40. Soilu-Hänninen MM, Aivo JJ, Lindström B-MB, Elovaara II, Sumelahti M-LM, Färkkilä MM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012 Apr 30;83(5):565-71.
 41. Drr J, Ohlraun S, Skarabis H, Paul F. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2011 Dec 31;13(1):15-5.
 42. Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012 Jan;5(1):13-22.
 43. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Aug 31;73(9):696-701.
 44. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2011 Jun 30;17(7):788-93.
 45. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*. 2005 May 31;128(Pt 6):1461-5.
 46. Healy BC, Ali EN, Guttmann CRG, Chitnis T, Glanz BI, Buckle G, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Jun 30;66(7):858-64.

47. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. *PLoS ONE.*; 2011 Jan 13;6(1):e16149.
48. Nielsen TR, Pedersen M, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H. Correlations between Epstein-Barr virus antibody levels and risk factors for multiple sclerosis in healthy individuals. *Multiple Sclerosis.* 2007 Mar 31;13(3):420–3.
49. MACKAY RPR. The familial occurrence of multiple sclerosis and its implications. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1949 Dec 31;28:150–77.
50. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2004 Mar 15;3:104–10.
51. Jersild CC, Svejgaard AA, Fog TT. HL-A antigens and multiple sclerosis. *The Lancet.* 1972 Jun 2;1(7762):1240–1.
52. Naito S, Namerow N, Mickey MR, Terasaki PI. Multiple Sclerosis: Association with HL-A3. *Tissue Antigens.* 2008 Oct 9;2(1):1–4.
53. Jersild CC, Fog TT, Hansen GSG, Thomsen MM, Svejgaard AA, Dupont BB. Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. *The Lancet.* 1973 Nov 30;2(7840):1221–5.
54. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, et al. HLA-DR2 Dose Effect on Susceptibility to Multiple Sclerosis and Influence on Disease Course. *Am J Hum Genet.* 2003 Feb 28;72(3):7–7.
55. Marrosu MG, Murru R, Murru MR, Costa G, Zavattari P, Whalen M, et al. Dissection of the HLA association with multiple sclerosis in the founder isolated population of Sardinia. *Hum Mol Genet.* 2001 Nov 30;10(25):2907–16.
56. Dyment DA, Herrera BM, Cader MZ, Willer CJ, Lincoln MR, Sadovnick AD, et al. Complex interactions among MHC haplotypes in multiple sclerosis: susceptibility and resistance. *Hum Mol Genet.* 2005 Jul 14;14(14):2019–26.
57. Ramagopalan SV, Morris AP, Dyment DA, Herrera BM. The inheritance of resistance alleles in multiple sclerosis. *PLoS genetics.* 2007. Sep;3(9):1607-13.
58. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Lill CM, Schjeide B-MM, Graetz C, Ban M, Alcina A, et al. MANBA, CXCR5, SOX8, RPS6KB1 and ZBTB46 are genetic risk loci for multiple sclerosis. *Brain.* 2013 Jun;136(Pt 6):1778–82.

59. Lill CMC, Schjeide B-MMB, Graetz CC, Liu TT, Damotte VV, Akkad DAD, et al. Genome-wide significant association of ANKRD55 rs6859219 and multiple sclerosis risk. *J Med Genet.* 2013 Feb 28;50(3):140–3.
60. Alcina AA, Fedetz MM, Fernández OO, Saiz AA, Izquierdo GG, Lucas MM, et al. Identification of a functional variant in the KIF5A-CYP27B1-METTL1-FAM119B locus associated with multiple sclerosis. *J Med Genet.* 2012 Dec 31;50(1):25–33.
61. Varadé JJ, Comabella MM, Ortiz MAM, Arroyo RR, Fernández OO, Pinto-Medel MJM, et al. Replication study of 10 genes showing evidence for association with multiple sclerosis: validation of TMEM39A, IL12B and CBLB [correction of CLBL] genes. *Multiple Sclerosis.* 2012 Jun 30;18(7):959–65.
62. Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A, et al. Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2007 Aug 31;39(9):1083–91.
63. Consortium IMMSG, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med.* 2007 Aug 29;357(9):851–62.
64. Lundmark F, Duvefelt K, Hillert J. Genetic association analysis of the interleukin 7 gene (IL7) in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2007 Dec;192(1-2):171–3.
65. Comabella M, Caminero AB, Malhotra S, Agulló L, Fernández Ó, Reverter F, et al. TNFRSF1A polymorphisms rs1800693 and rs4149584 in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2013 May 28;80(22):2010–6.
66. Dutta R, Trapp BD. Gene expression profiling in multiple sclerosis brain. *Neurobiol Dis.* 2012 Jan;45(1):108–14.
67. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011 Aug 10;476(7359):214–9.
68. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Network-based multiple sclerosis pathway analysis with GWAS data from 15,000 cases and 30,000 controls. *Am J Hum Genet.* 2013 Jun 5;92(6):854–65.
69. Matesanz F, González-Pérez A, Lucas M, Sanna S, Gayán J, Urcelay E, et al. Genome-wide association study of multiple sclerosis confirms a novel locus at 5p13.1. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e36140–0.

70. Damotte V, Guillot-Noel L, Patsopoulos NA, Madireddy L, Behi El M, International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, et al. A gene pathway analysis highlights the role of cellular adhesion molecules in multiple sclerosis susceptibility. *Genes Immun*. 2014 Mar;15(2):126–32.
71. Robertson NPN, Clayton DD, Fraser MM, Deans JJ, Compston DAD. Clinical concordance in sibling pairs with multiple sclerosis. *Neurology*. 1996 Jul 31;47(2):347–52.
72. Carton HH, Vlietinck RR, Debruyne JJ, De Keyser JJ, D'Hooghe MBM, Loos RR, et al. Risks of multiple sclerosis in relatives of patients in Flanders, Belgium. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1997 Mar 31;62(4):329–33.
73. Robertson NPN, Fraser MM, Deans JJ, Clayton DD, Walker NN, Compston DAD. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 1996 Mar 31;119 (Pt 2):449–55.
74. Sadovnick AD, Baird PA. The familial nature of multiple sclerosis: age-corrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients. *CORD Conference Proceedings*. 1988 May 31;38(6):990–1.
75. Willer CJ, Dymant DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Group CCS. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Oct 27;100(22):12877–82.
76. Charcot J-M. *Histologie de la sclérose en plaques, leçon faite à l'hospice de la Salpêtrière par M. Charcot et recueillie par M. Bourneville*. 1869. 1 p.
77. Bourneville DM, Guérard L. *De la sclérose en plaques disséminées*. 1869.
78. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodríguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000 May 31;47(6):707–17.
79. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol*. 2004 Apr 1;55(4):458–68.
80. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain*. 1999 Jan;122 (Pt 1):17–26.
81. Jiménez MD. Jiménez: Esclerosis Múltiple. *Continua Neurológica- Google Scholar*. *Ars Medica*. 2007.
82. Trapp BDB, Peterson JJ, Ransohoff RMR, Rudick RR, Mörk SS, Bö LL. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998

- Jan 28;338(5):278-85.
83. Rostami A, Ciric B. Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013 Oct 15;333(1-2):76-87.
 84. Mastorodemos V, Ioannou M, Verginis P. Cell-based modulation of autoimmune responses in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: therapeutic implications. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(3):181-95.
 85. Viglietta VV, Baecher-Allan CC, Weiner HL, Hafler DAD. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*. 2004 Apr 4;199(7):971-9.
 86. Mars LT, Saikali P, Liblau RS, Arbour N. Contribution of CD8 T lymphocytes to the immuno-pathogenesis of multiple sclerosis and its animal models. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Feb;1812(2):151-61.
 87. Ousman SS, Tomooka BH, van Noort JM, Wawrousek EF, O'Connor KC, Hafler DA, et al. Protective and therapeutic role for alphaB-crystallin in autoimmune demyelination. *Nature*. 2007 Jul 25;448(7152):474-9.
 88. Mathey EKE, Derfuss TT, Storch MKM, Williams KRK, Hales KK, Woolley DRD, et al. Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J Exp Med*. 2007 Sep 30;204(10):2363-72.
 89. Derfuss T, Meinl E. Identifying autoantigens in demyelinating diseases: valuable clues to diagnosis and treatment? *Curr Opin Neurol*. 2012. Jun;25(3):231-8
 90. Jarius S, Hussey J, Chan A, Stroet A, Olsson T. Functional identification of pathogenic autoantibody responses in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2012. Jun;135(Pt 6):1819-33
 91. Zajicek JP, Wing M, Scolding NJ, Compston DA. Interactions between oligodendrocytes and microglia. A major role for complement and tumour necrosis factor in oligodendrocyte adherence and killing. *Brain*. 1992 Nov 30;115 (Pt 6):1611-31.
 92. Caminero A, Comabella M, Montalbán X. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), anti-TNF- α and demyelination revisited: an ongoing story. *J Neuroimmunol*. 2011 May;234(1-2):1-6.
 93. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007. May 29;68(22 Suppl 3):S22-31; discussion S43-54.

94. Ferguson B. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*. 1997 Feb 28;120:393–9.
95. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain*. 2002 Oct;125(Pt 10):2202–12.
96. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005 Oct 31;128(Pt 11):2705–12.
97. Magliozzi RR, Howell OO, Vora AA, Serafini BB, Nicholas RR, Puopolo MM, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007 Mar 31;130(Pt 4):1089–104.
98. Anderson JM, Hampton DWD, Patani RR, Pryce GG, Crowther RAR, Reynolds RR, et al. Abnormally phosphorylated tau is associated with neuronal and axonal loss in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Brain*. 2008 Jun 30;131(Pt 7):1736–48.
99. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015 Feb;14(2):183–93.
100. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2004 Apr;14(2):164–74.
101. Redford EJ, Kapoor R, Smith KJ. Nitric oxide donors reversibly block axonal conduction: demyelinated axons are especially susceptible. *Brain*. 1997. Dec;120 (Pt 12):2149-57
102. di Penta A, Moreno B, Reix S, Fernandez-Diez B, Villanueva M, Errea O, et al. Oxidative stress and proinflammatory cytokines contribute to demyelination and axonal damage in a cerebellar culture model of neuroinflammation. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e54722.
103. Dutta RR, McDonough JJ, Yin XX, Peterson JJ, Chang AA, Torres TT, et al. Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2006 Feb 28;59(3):478–89.
104. Campbell GR, Worrall JT, Mahad DJ. The central role of mitochondria in axonal degeneration in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 Dec;20(14):1806–13.

105. Craner MJ, Newcombe J, Black JA, Hartle C, Cuzner ML, Waxman SG. Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: altered axonal expression of Nav1.2 and Nav1.6 sodium channels and Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 May 24;101(21):8168–73.
106. Shields SD, Cheng X, Gasser A, Saab CY. A channelopathy contributes to cerebellar dysfunction in a model of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012. Feb;71(2):186-94.
107. Jukkola PI, Lovett-Racke AE, Zamvil SS, Gu C. K⁺ channel alterations in the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurobiol Dis*. 2012 Jul 31;47(2):280–93.
108. Kornek B, Storch MK, Bauer J, Djamshidian A. Distribution of a calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain*. 2001. Jun;124(Pt 6):1114-24.
109. Wilkins AA, Chandran SS, Compston AA. A role for oligodendrocyte-derived IGF-1 in trophic support of cortical neurons. *Glia*. 2001 Sep 30;36(1):48–57.
110. Wilkins A, Majed H, Layfield R, Compston A, Chandran S. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor. *Journal of Neuroscience*. 2003 Jun 15;23(12):4967–74.
111. Youl BD, Turano G, Miller DH, Towell AD, MacManus DG, Moore SG, et al. The pathophysiology of acute optic neuritis. An association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits. *Brain*. 1991 Nov 30;114 (Pt 6):2437–50.
112. Smith KJK, Blakemore WFW, McDonald WIW. The restoration of conduction by central remyelination. *Brain*. 1981 May 31;104(2):383–404.
113. Scalfari A, Neuhaus, Dagenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers G. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1914-29.
114. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Deluca GC, Muraro PA, Ebers GC. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2013 Jan 31;70(2):214–22.
115. Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Publishing Group. Nature Publishing Group*; 2014 Mar 18;10(4):225–38.

116. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. *Neurology*. 1996. Apr;46(4):907-11
117. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989 Jan 31;112 (Pt 1):133-46.
118. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT. [CITATION][C]. *Ann NY Acad Sci*. 1965.
119. MacAlpine D, Compston A. *MacAlpine's Multiple Sclerosis*. 2005.
120. Coman I, Aigrot MS, Seilhean D, Reynolds R, Girault JA, Zalc B, et al. Nodal, paranodal and juxtaparanodal axonal proteins during demyelination and remyelination in multiple sclerosis. *Brain*. 2006 Nov 30;129(Pt 12):3186-95.
121. Chang A, Tourtellotte WW, Rudick R, Trapp BD. Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002 Jan 16;346(3):165-73.
122. Confavreux C. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006 Jan 6;129(3):595-605.
123. Wolinsky JS. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003 Feb 15;206(2):145-52.
124. Montalban X. Primary progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2005 Jun;18(3):261-6.
125. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice G, Koopman WJ. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1999. Apr;122 (Pt 4):625-39.
126. Thompson A. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1997 May 31;120:1085-96.
127. Hutchinson M. Truly benign multiple sclerosis is rare: let's stop fooling ourselves-commentary. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):15.
128. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E, Siracusa G, Sorbi S. Benign multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006 Aug;253(8):1054-9.
129. Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler*. 2011 Jun;17(6):755-8

130. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86.
131. Paty DW, Hartung HP., Ebers GC, SoelbergSorensen P, Abramsky O, Kesselring J et al. Management of relapsing-remitting multiple. *European Journal of Neurology* 6 no 6 (1999):U2-U2
132. Rao SMS. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1986 Sep 30;8(5):503–42.
133. Paty DW, Ebers GC. Multiple sclerosis. Oxford University Press, USA; 1998. 1 p.
134. Arbizu-Urdiain T, Martínez-Yélamos A, CASADO-RUIZ V. Escalas de deterioro, discapacidad y minusvalía en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol. Viguera*; 2002;35(11):1081–93.
135. Miller DH, Hornabrook RW, Purdie G. The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 May;55(5):341-6.
136. Cutter GR. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999 Apr 30;122:871–82.
137. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Oct 31;33(11):1444–52.
138. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989 Oct;46(10):1121-3.
139. Iriarte J, Katsamakis G, De Castro P. The fatigue descriptive scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 1999 Jan 31;5(1):010–6.
140. Cella DFD, Dineen KK, Arnason BB, Reder AA, Webster KAK, karabatsos GG, et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology*. 1996 Jun 30;47(1):129–39.
141. Aymerich MM, Guillamón II, Perkal HH, Nos CC, Porcel JJ, Berra SS, et al. [Spanish adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in multiple sclerosis patients]. *Neurologia*. 2006 Apr 30;21(4):181–7.
142. Granger CV, Cotter AC, Hamilton BB, Fiedler RC, Hens MM. Functional assessment scales: a study of persons with multiple sclerosis. *Arch Phys*

- Med Rehabil. 1990 Oct 1;71(11):870-5.
143. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983 Mar;13(3):227-31.
 144. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1997. Nov;120 (Pt 11):2059-69.
 145. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díaz-Villoslada et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000 Apr;21(4):702-6.
 146. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology.* 1988.
 147. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossman RI, Li D. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology.* 1988 Dec;38(12):1822-5.
 148. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001 Jul;50(1):121-7
 149. Polman CHC, Reingold SCS, Edan GG, Filippi MM, Hartung H-PH, Kappos LL, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005 Nov 30;58(6):840-6.
 150. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Mar 8;69(2):292-302.
 151. Swanton JK, Rovira A, Tintoré M, Altmann DR. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *The Lancet.* 2007Aug;6(8):677-86.
 152. Rovira A, Swanton J, Tintoré M, Huerga E, Barkhof F, Filippi M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009 Apr 30;66(5):587-92.
 153. Montalbán XX, Tintoré MM, Swanton JJ, Barkhof FF, Fazekas FF, Filippi MM, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2010 Feb 1;74(5):427-34.

154. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkiel KA, Thompson AJ, Plant GT, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006 Jun 30;77(7):830-3.
155. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002 Jan 16;346(3):158-64.
156. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Oct 9;67(7):1242-9.
157. Miller DH, RUDGE P, JOHNSON G, Kendall BE, MacManus DG, Moseley IF, et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain*. 1988 Jul 31;111:927-39.
158. Filippi MM, Dousset VV, McFarland HFH, Miller DHD, Grossman RIR. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: consensus report of the White Matter Study Group. 2002. pp. 499-504.
159. Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):968-72.
160. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013 Oct;84(10)
161. Rovira A, Tintoré M, Álvarez-Cermeño JC, Izquierdo G, Prieto JM. Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia magnética en la esclerosis múltiple. *Neurologia*. 2010 May;25(4):248-65.
162. Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, Thompson AJ, MacManus DG, Compston DAS, et al. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain*. 1996 May 31;119:709-14.
163. Bot JCJJ, Barkhof FF, Nijeholt GGLÀ, van Schaardenburg DD, Voskuyl AEA, Ader HJH, et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. *Radiology*. 2002 Mar 31;223(1):46-56.
164. Patola WBW, Coulter BAB, Chipperfield PMP, Lingawi SSS. A comparison

- of conventional spin-echo and fast spin-echo in the detection of multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Apr 30;13(5):657–67.
165. Hashemi RHR, Bradley WGW, Chen DYD, Jordan JEJ, Queralt JAJ, Cheng AEA, et al. Suspected multiple sclerosis: MR imaging with a thin-section fast FLAIR pulse sequence. *Radiology*. 1995 Jul 31;196(2):505–10.
166. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *CORD Conference Proceedings*. 1988 Jan 31;38(2):180–5.
167. Lycklama GG, Thompson AA, Filippi MM, Miller DD, Polman CC, Fazekas FF, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2003 Aug 31;2(9):8–8.
168. Pericot II, Tintoré MM, Grivé EE, Briev LL, Rovira AA, Montalbán XX. [Conversion to clinically definite multiple sclerosis after isolated spinal cord syndrome: value of brain and spinal MRI]. *Med Clin (Barc)*. 2001 Feb 16;116(6):214–6.
169. Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*. 2003 Jan 13;60(1):27–30.
170. Frohman EME, Goodin DSD, Calabresi PAP, Corboy JRJ, Coyle PKP, Filippi MM, et al. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003. pp. 602–11.
171. The SINAPSE Collaborative Group, Wardlaw JM, Brindle W, Casado AM, Shuler K, Henderson M, et al. A systematic review of the utility of 1.5 versus 3 Tesla magnetic resonance brain imaging in clinical practice and research. *Eur Radiol*. 2012 Jun 9;22(11):2295–303.
172. Sicotte NL, Voskuhl RR, Bouvier S, Klutch R, Cohen MS, Mazziotta JC. Comparison of multiple sclerosis lesions at 1.5 and 3.0 Tesla. *Invest Radiol*. 2003 Jun 30;38(7):423–7.
173. Zou KH, Greve DN, Wang M, Pieper SD, Warfield SK. Reproducibility of Functional MR Imaging: Preliminary Results of Prospective Multi-institutional Study Performed by Biomedical Informatics Research Network *Radiology*. 2005 Dec;237(3):781-9.
174. Kaufmann TJ, Huston J, Cloft HJ. A prospective trial of 3T and 1.5 T time-of-flight and contrast-enhanced MR angiography in the follow-up of coiled intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 May;31(5):912-8.

175. Bachmann R, Reilmann R, Schwindt W, Kugel H. FLAIR imaging for multiple sclerosis: a comparative MR study at 1.5 and 3.0 Tesla. *Eur Radiol*. 2006 Apr;16(4):915-21.
176. Wattjes MP, Harzheim M, Lutterbey GG, Bogdanow M, Schild HH, Träber F. High field MR imaging and 1H-MR spectroscopy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2007 Dec 20;255(1):56-63.
177. Wattjes MP, Harzheim M, Kuhl CK. Does high-field MR imaging have an influence on the classification of patients with clinically isolated syndromes according to current diagnostic MR imaging criteria for multiple sclerosis? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Sep;27(8):1794-8.
178. Filippi M, Evangelou N, Kangarlu A, Inglese M, Mainero C, Horsfield MA, et al. Ultra-high-field MR imaging in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013 Dec 10;85(1):60-6.
179. Ge Y, Zohrabian VM, Grossman RI. Seven-Tesla magnetic resonance imaging: new vision of microvascular abnormalities in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008. Jun;65(6):812-6
180. Hammond KE, Metcalf M, Carvajal L. Quantitative in vivo magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7 Tesla with sensitivity to iron. *Ann Neurol*. 2008 Dec;64(6):707-13
181. Tallantyre EC, Brookes MJ, Dixon JE, Morgan PS, Evangelou N, Morris PG. Demonstrating the perivascular distribution of MS lesions in vivo with 7-Tesla MRI. *Neurology*. 2008 May 27;70(22):2076-8.
182. Mainero C, Inghilleri M, Pantano P, Conte A, Lenzi D, Frasca V, et al. Enhanced brain motor activity in patients with MS after a single dose of 3,4-diaminopyridine. *Neurology*. 2004 Jun 7;62(11):2044-50.
183. Kangarlu A, Bourekas EC, Ray-Chaudhury A, Rammohan KW. Cerebral cortical lesions in multiple sclerosis detected by MR imaging at 8 Tesla. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Jan 31;28(2):262-6.
184. Bluestein KT, Pitt D, Sammet S, Zachariah CR, Nagaraj U, Knopp MV, et al. Detecting cortical lesions in multiple sclerosis at 7 T using white matter signal attenuation. *Magn Reson Imaging*. 2012 Aug 31;30(7):907-15.
185. Law MM, Meltzer DED, Cha SS. Spectroscopic magnetic resonance imaging of a tumefactive demyelinating lesion. *Neuroradiology*. 2002 Nov 30;44(12):986-9.
186. de Stefano NN, Caramanos ZZ, Preul MCM, Francis GG, Antel JPJ, Arnold

- DLD. In vivo differentiation of astrocytic brain tumors and isolated demyelinating lesions of the type seen in multiple sclerosis using ¹H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol*. 1998 Jul 31;44(2):273–8.
187. Majos C, Aguilera C, Alonso J, Julia-Sape M, Castaner S, Sanchez JJ, et al. Proton MR Spectroscopy Improves Discrimination between Tumor and Pseudotumoral Lesion in Solid Brain Masses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Jan 7;30(3):544–51.
188. Srinivasan R, Ratiney H, Hammond-Rosenbluth KE, Pelletier D, Nelson SJ. MR spectroscopic imaging of glutathione in the white and gray matter at 7 T with an application to multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging*. 2010 Jan 31;28(2):163–70.
189. Bogner W, Chmelik M, Andronesi OC, Sorensen AG, Trattnig S, Gruber S. In vivo ³¹P spectroscopy by fully adiabatic extended image selected in vivo spectroscopy: a comparison between 3 T and 7 T. *Magn Reson Med*. 2011 Oct;66(4):923–30.
190. Bermel RAR, Bakshi RR. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2006 Jan 31;5(2):13–3.
191. Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Multiple Sclerosis*. 2006 Oct 31;12(6):679–87.
192. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, Cutter G, Kremenutzky M, Oger J, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. *Neurology*. 2012 Apr 23;78(17):1315–22.
193. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalbán X, Boyko A, Rocca MA, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 14;366(11):1000–9.
194. Minneboo A, Jasperse B, Barkhof F, Uitdehaag BMJ, Knol DL, de Groot V, et al. Predicting short-term disability progression in early multiple sclerosis: added value of MRI parameters. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008 Jul 31;79(8):917–23.
195. Prinster A, Quarantelli M, Lanzillo R, Orefice G. A voxel-based morphometry study of disease severity correlates in relapsing—remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 Jan;16(1):45–54
196. Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Multiple Sclerosis*. 2011. Sep;17(9):1098–106

197. Miller DH. Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis. *NeuroRx*. 2004 Mar 31;1(2):284–94.
198. Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, Minagar A, Stüve O. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008. Jul 8;71(2):136–44
199. McCormack PL. Natalizumab: a review of its use in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs*. 2013 Sep;73(13):1463–81.
200. Sanford M. Fingolimod: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs*. 2014 Aug;74(12):1411–33.
201. Vollmer T, Signorovitch J, Huynh L, Galebach P, Kelley C, DiBernardo A, et al. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2015 Oct 15;357(1-2):8–18
202. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, Mattle HP, O’Riordan J, Oreja-Guevara C, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014 Feb;28(2):147–56.
203. Losseff NA, Webb SL, O’Riordan JI, Page R, Wang L, Barker GJ, et al. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain*. 1996 May 31;119:701–8.
204. Perez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Arrambide G, Nos C, Perkal H, et al. Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Dec;19(14):1878–86.
205. Rovira AA, Alonso JJ, Cucurella GG, Nos CC, Tintoré MM, Pedraza SS, et al. Evolution of multiple sclerosis lesions on serial contrast-enhanced T1-weighted and magnetization-transfer MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 Oct 31;20(10):1939–45.
206. Oreja-Guevara CC, Charil AA, Caputo DD, Cavarretta RR, Sormani MPM, Filippi MM. Magnetization transfer magnetic resonance imaging and clinical changes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006 Apr 30;63(5):736–40.
207. Arnold DL. Evidence for neuroprotection and remyelination using imaging techniques. *Neurology*. 2007 May 28;68(22 Suppl 3):S83–6.
208. Brown RA, Narayanan S, Arnold DL. Segmentation of magnetization transfer ratio lesions for longitudinal analysis of demyelination and

- remyelination in multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2013 Feb 1;66:103–9.
209. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeuroRx*. 2005 Mar 31;2(2):277–303.
210. Zivadinov R, Stosic M, Cox JL, Ramasamy DP, Dwyer MG. The place of conventional MRI and newly emerging MRI techniques in monitoring different aspects of treatment outcome. *Journal of Neurology*. 2008 Feb 29;255(S1):61–74.
211. Gass A, Rocca MA, Agosta F, Ciccarelli O, Chard D, Valsasina P, et al. MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015 Apr;14(4):443–54.
212. Rovaris M, Gass A, Bammer R, Hickman SJ, Ciccarelli O, Miller DH, et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Nov 21;65(10):1526–32.
213. Oreja-Guevara C, Rovaris M, Iannucci G, Valsasina P, Caputo D, Cavarretta R, et al. Progressive gray matter damage in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*. 2005 Mar 31;62(4):578–84.
214. Miron S, Tal S, Achiron A. Diffusion tensor imaging analysis of tumefactive giant brain lesions in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2013 Jun 30;23(3):453–9.
215. Tanenbaum LN. Clinical applications of diffusion imaging in the spine. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013 Apr 30;21(2):299–320.
216. Sbardella E, Tona F, Petsas N. DTI measurements in multiple sclerosis: evaluation of brain damage and clinical implications. *Mult Scler Int*. 2013;2013:671730.
217. Prosperini L, Piattella MC, Gianni C, Pantano P. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plast*. 2015;2015:481574.
218. Pantano PP, Mainero CC, Caramia FF. Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. *J Neuroimaging*. 2006 Mar 31;16(2):104–14.
219. Filippi M, Rocca MA, Mezzapesa DM, Ghezzi A, Falini A, Martinelli V, et al. Simple and complex movement-associated functional MRI changes in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp*. 2004 Feb;21(2):108–17.

220. Loitfelder M, Fazekas F, Koschutnig K, Fuchs S, Petrovic K, Ropele S, et al. Brain activity changes in cognitive networks in relapsing-remitting multiple sclerosis - insights from a longitudinal fMRI study. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e93715.
221. Loitfelder M, Fazekas F, Petrovic K, Fuchs S, Ropele S, Wallner-Blazek M, et al. Reorganization in cognitive networks with progression of multiple sclerosis: insights from fMRI. *Neurology*. 2011 Feb 7;76(6):526–33.
222. Basile B, Castelli M, Monteleone F, Nocentini U, Caltagirone C, Centonze D, et al. Functional connectivity changes within specific networks parallel the clinical evolution of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Dec 10;20(8):1050–7.
223. Liu Y, Duan Y, Liang P, Jia X, Yu C, Ye J, et al. Baseline brain activity changes in patients with clinically isolated syndrome revealed by resting-state functional MRI. *Acta Radiol*. 2012 Oct 31;53(9):1073–8.
224. Filippi M, Agosta F, Spinelli EG, Rocca MA. Imaging resting state brain function in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2013 Jun 30;260(7):1709–13.
225. Dogonowski A-M, Siebner HR, Sørensen PS, Wu X, Biswal B, Paulson OB, et al. Expanded functional coupling of subcortical nuclei with the motor resting-state network in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2013 Mar 31;19(5):559–66.
226. Audoin B, Reuter F, Duong M, Malikova I. Efficiency of cognitive control recruitment in the very early stage of multiple sclerosis: a one-year fMRI follow-up study. *Mult Scler*. 2008 Jul;14(6):786-92
227. Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, Freing A, Soemmer C, et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 Nov 12.
228. Fernández Ó, Arroyo-González R, Rodríguez-Antigüedad A, García-Merino JA, Comabella M, Villar LM, et al. Biomarcadores en esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2013 Mar 20;56(7):375–90.
229. Lennon VAV, Wingerchuk DMD, Kryzer TJT, Pittock SJS, Lucchinetti CFC, Fujihara KK, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet*. 2004 Dec 10;364(9451):7–7.
230. Wingerchuk DMD, Lennon VAV, Lucchinetti CFC, Pittock SJS, Weinshenker BGB. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology*. 2007 Aug 31;6(9):11–1.

231. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, Jorge FMDH, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 10;82(6):474–81.
232. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology*. 2012 Sep 17;79(12):1273–7.
233. Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Kalluri SR, Aslam M, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol*. 2009 Dec;66(6):833–42.
234. Pröbstel AKA, Dornmair KK, Bittner RR, Sperl PP, Jenne DD, Magalhaes SS, et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2011 Aug 8;77(6):580–8.
235. Huppke P, Rostásy K, Karenfort M, Huppke B, Seidl R, Leiz S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Jun;19(7):941–6.
236. Kostulas VKV, Link HH, Lefvert AKA. Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Principles for demonstration and interpretation based on findings in 1114 neurological patients. *Arch Neurol*. 1987 Sep 30;44(10):1041–4.
237. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain*. 1990 Sep 30;113:1269–89.
238. Andersson MM, Alvarez-Cermeño JJ, Bernardi GG, Cogato II, Fredman PP, Frederiksen JJ, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994 Jul 31;57(8):897–902.
239. Leone MA, Barizzzone N, Esposito F, Lucenti A. Association of genetic markers with CSF oligoclonal bands in multiple sclerosis patients. *PLoS ONE*. 2013. Jun 13;8(6):e64408.
240. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2013 Jul 31;84(8):909–14.
241. Villar LML, Masjuan JJ, González-Porqué PP, Plaza JJ, Sádaba MCM, Roldán

- EE, et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2003 Jan 31;53(2):222–6.
242. Perini P, Ranzato F, Calabrese M, Battistin L, Gallo P. Intrathecal IgM production at clinical onset correlates with a more severe disease course in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006 Aug;77(8):953–5.
243. Jongen PJHP, Nijeholt GGLÀ, Lamers KJBK, Doesburg WHW, Barkhof FF, Lemmens WAJGW, et al. Cerebrospinal fluid IgM index correlates with cranial MRI lesion load in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2006 Dec 31;58(2):90–5.
244. Thangarajh MM, Gomez-Rial JJ, Hedström AKA, Hillert JJ, Alvarez-Cermeño JCJ, Masterman TT, et al. Lipid-specific immunoglobulin M in CSF predicts adverse long-term outcome in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2008 Oct 31;14(9):1208–13.
245. Salzer J, Svenningsson A, Sundström P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010 Feb 28;16(3):287–92.
246. Madeddu RR, Farace CC, Tolu PP, Solinas GG, Asara YY, Sotgiu MAM, et al. Cytoskeletal proteins in the cerebrospinal fluid as biomarker of multiple sclerosis. 2013 Jan 31;34(2):181–6.
247. Kuhle J, Leppert D, Petzold A, Regeniter A, Schindler C, Mehling M, et al. Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 Apr 4;76(14):1206–13.
248. Teunissen CEC, Khalil MM. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2012 Apr 30;18(5):552–6.
249. Kuhle J, Plattner K, Bestwick JP, Lindberg RL, Ramagopalan SV, Norgren N, et al. A comparative study of CSF neurofilament light and heavy chain protein in MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Oct;19(12):1597–603.
250. Bielekova B, McDermott MP. Will CSF biomarkers guide future therapeutic decisions in multiple sclerosis? *Neurology*. 2015 Apr 21;84(16):1620–1.
251. Filippini G, Comi GC, Cosi V, Bevilacqua L, Ferrarini M, Martinelli V, et al. Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnosing multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. Springer-Verlag; 1993;241(3):132–7.
252. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected

- multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 May 9;54(9):1720-5
253. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1998 Dec 31;52:1-304.
254. Ghezzi AA, Martinelli VV, Torri VV, Zaffaroni MM, Rodegher MM, Comi GG, et al. Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests. *Journal of Neurology*. 1999 Aug 31;246(9):770-5.
255. Vidal-Jordana Á, Sastre-Garriga J, Montalbán X. Tomografía de coherencia óptica en esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2012 Apr 24;54(9):556-63.
256. Di Maggio G, Santangelo R, Guerrieri S. Optical coherence tomography and visual evoked potentials: which is more sensitive in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis*. 2014. Sep;20(10):1342-7
257. Laron M, Cheng H, Bin Zhang, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. Assessing visual pathway function in multiple sclerosis patients with multifocal visual evoked potentials. *Multiple Sclerosis*. 2009 Nov 30;15(12):1431-41.
258. Klistorner A, Garrick R, Barnett MH, Graham SL, Arvind H, Sriram P, et al. Axonal loss in non-optic neuritis eyes of patients with multiple sclerosis linked to delayed visual evoked potential. *Neurology*. 2013 Jan 14;80(3):242-5.
259. Laron M, Cheng H, Bin Zhang, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*. 2010 Mar 31;16(4):412-26.
260. Magnano I, Aiello I, Piras MR. Cognitive impairment and neurophysiological correlates in MS. *Journal of the Neurological Sciences*. 2005 Dec 31;245(1):117-22.
261. Kocer B, Unal T, Nazliel B, Biyikli Z, Yesilbudak Z, Karakas S, et al. Evaluating sub-clinical cognitive dysfunction and event-related potentials (P300) in clinically isolated syndrome. *Neurol Sci*. 2008 Nov 30;29(6):435-44.
262. Sundgren M, Nikulin VV, Maurex L, Wahlin K, Piehl F, Brismar T. P300 amplitude and response speed relate to preserved cognitive function in

- relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2015 Apr;126(4):689-97.
263. Alpini D, Pugnetti L, Caputo D, Cornelio F, Capobianco S, Cesarani A. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis: clinical and imaging correlations. *Multiple Sclerosis.* 2004 May 31;10(3):316-21.
264. Gazioglu S, Boz C. Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clinical Neurophysiology.* 2012 Aug 31;123(9):1872-9.
265. Skorić MK, Ivanković A, Mađarić VN, Starčević K, Gabelić T, Adamec I, et al. Auditory evoked potentials and vestibular evoked myogenic potentials in evaluation of brainstem lesions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 2013 Oct 14;333:e420-0.
266. Djuric S, Djuric V, Zivkovic M, Milosevic V, Jolic M, Stamenovic J, et al. Are somatosensory evoked potentials of the tibial nerve the most sensitive test in diagnosing multiple sclerosis? *Neurol India.* 2010 Jul;58(4):537-41.
267. Polak T, Zeller D, Fallgatter AJ, Metzger FG. Vagus somatosensory-evoked potentials are prolonged in patients with multiple sclerosis with brainstem involvement. *Neuroreport.* 2013 Mar 27;24(5):251-3.
268. Di Lazzaro VV, Oliviero AA, Profice PP, Ferrara LL, Saturno EE, Pilato FF, et al. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clinical Neurophysiology.* 1999 Jun 30;110(7):1297-307.
269. Mori FF, Kusayanagi HH, Monteleone FF, Moscatelli AA, Nicoletti CGC, Bernardi GG, et al. Short interval intracortical facilitation correlates with the degree of disability in multiple sclerosis. *Brain Stimul.* 2012 Dec 31;6(1):67-71.
270. Fernández V, Valls-Sole J, Relova JL, Raguer N, Miralles F, Dinca L, et al. Recommendations for the clinical use of motor evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurología (English Edition).* 2013 Sep;28(7):408-16.
271. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Multiple Sclerosis.* 2000 Jul 31;6(4):267-73.
272. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999 Nov 30;46(6):878-86.
273. Keegan MM, Pineda AAA, McClelland RLR, Darby CHC, Rodriguez MM,

- Weinshenker BGB. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 2002 Jan 7;58(1):143-6.
274. Yudkin PLP, Ellison GWG, Ghezzi AA, Goodkin DED, Hughes RAR, McPherson KK, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *The Lancet*. 1991 Oct 25;338(8774):1051-5.
275. Palace JJ, Rothwell PP. New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. *The Lancet*. 1997 Jul 25;350(9073):261
276. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 Mar 31;43(4):655-61.
277. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1277-85.
278. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996 Mar;39(3):285-94.
279. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *The Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1498-504.
280. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung H-P, Miller DH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*. 2009 Nov;8(11):987-97.
281. la Rosa RRS-D, Sabater EE, Casado MAM, Arroyo RR. Cost-effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Med Econ*. 2011 Dec 31;15(3):424-33.
282. Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, Abdollahi M, Sahraian M-A, Henry D, et al. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. *CORD Conference Proceedings*. 2012 Dec 31;21(1):50-0.

283. Dembek C, White LA, Quach J, Szkurhan A, Rashid N, Blasco MR. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ.* 014 May;15(4):353-62.
284. Kappos LL, Weinshenker BB, Pozzilli CC, Thompson AJA, Dahlke FF, Beckmann KK, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology.* 2004 Nov 22;63(10):1779-87.
285. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology.* 2001 Jun 12;56(11):1496-504.
286. Li DKD, Zhao GJG, Paty DWD. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology.* 2001 Jun 11;56(11):1505-13.
287. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1995 Jul;45(7):1268-76.
288. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet Neurology.* 2009 Sep 30;8(10):889-97.
289. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology.* 2009 Jun 8;72(23):1976-83.
290. Munari LML, Filippini GG. Lack of evidence for use of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2004 Oct 31;3(11):641.
291. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2013 Jun;73(6):705-13.
292. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Barkay H, Kolodny S, et al. 24-Month Efficacy and Safety of Glatiramer Acetate 40mg/1mL 3-Times Weekly: Open-label Extension Study of the GALA Trial in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis *Neurology* April 8, 2014 vol. 82 no. 10 Supplement S31.003

293. Edan GG, Miller DD, Clanet MM, Confavreux CC, Lyon-Caen OO, Lubetzki CC, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1997 Jan 31;62(2):112-8.
294. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *Journal of Neurology*. 1997 Feb 28;244(3):153-9.
295. Hartung H-P, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2001 Dec 31;360(9350):2018-25.
296. Le Page EE, Leray EE, Taurin GG, Coustans MM, Chaperon JJ, Morrissey SPS, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007 Dec 31;79(1):52-6.
297. Kingwell E, Koch M, Leung B, Isserow S, Geddes J, Rieckmann P, et al. Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. *Neurology*. 2010 Jun 1;74(22):1822-6.
298. Yednock TAT, Cannon CC, Fritz LCL, Sanchez-Madrid FF, Steinman LL, Karin NN. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature*. 1992 Mar 4;356(6364):63-6.
299. Polman CHC, O'Connor PWP, Havrdova EE, Hutchinson MM, Kappos LL, Miller DHD, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 1;354(9):899-910.
300. Rudick RAR, Stuart WHW, Calabresi PAP, Confavreux CC, Galetta SLS, Radue E-WE, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 1;354(9):911-23.
301. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006 Mar 1;354(9):924-33.
302. Berger T, Deisenhammer F. Progressive multifocal leukoencephalopathy, natalizumab, and multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2005 Oct 19;353(16):1744-6.

303. Coyle PK, Foley JF, Fox EJ, Jeffery DR, Munschauer FE, Tornatore C. Best practice recommendations for the selection and management of patients with multiple sclerosis receiving natalizumab therapy. *Multiple Sclerosis*. 2009 Oct 31;15(4 suppl):S26–S36.
304. Fernández O, García-Merino JA, Arroyo R, Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Izquierdo G, et al. *NEUROLOGÍA. Neurología. SEGO*; 2011 Dec 21;:1–10.
305. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgreen G, Richman S, Pace A, Lee S, et al. Use of JC virus antibody index to stratify risk of progressive multifocal leuko-encephalopathy in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis [oral communication]. *ENS Congress, Barcelona, June 2013*.
306. Tur C, Montalbán X. Natalizumab: Risk Stratification of Individual Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2014 Jun 19;28(7):641–8.
307. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: A new therapy for active relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Jan;21(1):22–34.
308. Havari E, Turner MJ, Rivera JC. Impact of alemtuzumab treatment on the survival and function of human regulatory T cells in vitro. 2014. *Jan*;141(1):123–31.
309. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012 Nov 23;380(9856):1819–28.
310. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*; 2012 Nov 24;380(9856):1829–39.
311. Aktas O, Kry P, Kieseier B, Hartung H-P. Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2010 Jun 14;6(7):373–82.
312. Ingwersen JJ, Aktas OO, Kuery PP, Kieseier BB, Boyko AA, Hartung H-PH. Fingolimod in multiple sclerosis: mechanisms of action and clinical efficacy. *Clinical Immunology*. 2011 Dec 31;142(1):15–24.
313. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011 Apr 30;69(5):759–77.
314. Conway D, Cohen JA. Emerging oral therapies in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 Aug 31;10(5):381–8.

315. Killestein J, Rudick RA, Polman CH. Oral treatment for multiple sclerosis; 2011 Oct 15;10(11):1026–34.
316. Kappos LL, Radue E-WE, O'Connor PP, Polman CC, Hohlfeld RR, Calabresi PP, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 3;362(5):387–401.
317. Cohen JAJ, Barkhof FF, Comi GG, Hartung H-PH, Khatri BOB, Montalban XX, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 3;362(5):402–15.
318. Hohlfeld R, Barkhof F, Polman C. Future clinical challenges in multiple sclerosis: Relevance to sphingosine 1-phosphate receptor modulator therapy. *Neurology*. 2011 Feb 22;76(8 Suppl 3):S28–37.
319. Khatri BB, Barkhof FF, Comi GG, Hartung H-PH, Kappos LL, Montalban XX, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *The Lancet Neurology*. 2011 May 31;10(6):10–0.
320. Fontoura PP, Garren HH. Multiple sclerosis therapies: molecular mechanisms and future. *Results Probl Cell Differ*. 2009 Dec 31;51:259–85.
321. O'Connor PP, Wolinsky JSJ, Confavreux CC, Comi GG, Kappos LL, Olsson TPT, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 5;365(14):1293–303.
322. Linker RA, Lee D-H, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, Bista P, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011 Feb 28;134(Pt 3):678–92.
323. Kappos LL, Gold RR, Miller DHD, Macmanus DGD, Havrdova EE, Limmroth VV, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Audio, Transactions of the IRE Professional Group on*. 2008 Oct 24;372(9648):1463–72.
324. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Nov 20;:1–10.
325. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Oct 2;:1–11.
326. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 27;373(9665):732–8.

327. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 Sep 30;68(4):494–502.
328. Téllez N, Rio J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Fatigue in multiple sclerosis persists over time. *Journal of Neurology*. 2006 Jun 13;253(11):1466–70.
329. Krupp LBL, Coyle PKP, Doscher CC, Miller AA, Cross AHA, Jandorf LL, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology*. 1995 Oct 31;45(11):1956–61.
330. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, et al. Modafinil for fatigue in MS: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology*. 2005 Apr 11;64(7):1139–43.
331. Brown JNJ, Howard CAC, Kemp DWD. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother*. 2010 May 31;44(6):1098–103.
332. Mathiowetz VG, Finlayson ML, Matuska KM, Chen HY, Luo P. Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005 Sep 30;11(5):592–601.
333. García-Burguillo MP, Águila-Maturana AM. Estrategias de conservación de la energía en el tratamiento de la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio piloto. *Rev Neurol*. 2009. 2009 Aug 16-31;49(4):181-5
334. Shakespeare DT, Boggild M. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001332..
335. Beard SM, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2003;7(40):iii, ix-x, 1-111.
336. Collin CC, Ehler EE, Waberszinek GG, Alsindi ZZ, Davies PP, Powell KK, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2010 May 31;32(5):451–9.
337. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011 Aug 31;18(9):1122–31.

338. Wade DTD, Collin CC, Stott CC, Duncombe PP. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010 May 31;16(6):707–14.
339. FRCP PAJT, PhD ATT, PhD DOC. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *The Lancet Neurology* 2010 Nov 10;9(12):1182–99.
340. Gbadamosi J, Buhmann C, Moench A, Heesen C. Failure of ondansetron in treating cerebellar tremor in MS patients--an open-label pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2001 Nov;104(5):308–11.
341. Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Apr 12;62(7):1105–9.
342. Feys P, Nagels G, Helsen W. The effect of levetiracetam on tremor severity and functionality in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009 Feb 28;15(3):371–8.
343. Duquette PP, Pleines JJ, Souich du PP. Isoniazid for tremor in multiple sclerosis: a controlled trial. *Neurology*. 1985 Nov 30;35(12):1772–5.
344. Schuurman PRP, Bosch DAD, Bossuyt PMP, Bonsel GJG, van Someren EJE, de Bie RMR, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*. 2000 Feb 16;342(7):461–8.
345. Bittar RGR, Hyam JJ, Nandi DD, Wang SS, Liu XX, Joint CC, et al. Thalamotomy versus thalamic stimulation for multiple sclerosis tremor. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2005 Jul 31;12(6):5–5.
346. Solaro C, Boehmker M, Tanganelli P. Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *Journal of Neurology*. 2009 Sep 30;256(10):1773–4.
347. He DD, Zhou HH, Guo DD, Hao ZZ, Wu BB. Pharmacologic treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 31;(10):CD008876–6.
348. O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, Deluca J. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Mar 31;89(4):761–9.
349. Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young CA. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Dec 31;(1):CD004193–3.

350. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SCW, Kirby M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Postgrad Med J*. 2009 Sep 28;85(1008):552–9.
351. Prasad RSR, Smith SJS, Wright HH. Lower abdominal pressure versus external bladder stimulation to aid bladder emptying in multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2003 Jan 31;17(1):42–7.
352. McClurg DD, Ashe RGR, Marshall KK, Lowe-Strong ASA. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Neurourol Urodyn*. 2005 Dec 31;25(4):337–48.
353. Fowler CJC, Miller JRJ, Sharief MKM, Hussain IFI, Stecher VJV, Sweeney MM. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005 Apr 30;76(5):700–5.
354. Khan FF, Turner-Stokes LL, Ng LL, Kilpatrick TT. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Dec 31;(2):CD006036–6.
355. Terré-Boliart R, Orient-López F. Tratamiento rehabilitador en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2007 Apr 11;44:426–31.
356. Beer S, Khan F, Kesselring J. Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *J Neurol*. 2012 Sep;259(9):1994–2008
357. Compston A. Making progress on the natural history of multiple sclerosis. *Brain*. 2006 Jan 6;129(3):561–3.
358. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2012 Jan 14;11(2):157–69.
359. Miller DD, Barkhof FF, Montalban XX, Thompson AA, Filippi MM. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet Neurology*. 2005 Apr 30;4(5):8–8.
360. Miller D, Barkhof F, Montalbán X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *The Lancet Neurology*. 2005 Jun 1;4:341–8.
361. Miller DHD, Weinshenker BGB, Filippi MM, Banwell BLB, Cohen JAJ, Freedman MSM, et al. Differential diagnosis of suspected multiple

- sclerosis: a consensus approach. 2008. pp. 1157–74.
362. Uitdehaag BM, Kappos L, Bauer L, Freedman MS, Miller D, Sandbrink R, et al. Discrepancies in the interpretation of clinical symptoms and signs in the diagnosis of multiple sclerosis. A proposal for standardization. *Multiple Sclerosis*. 2005 Mar 31;11(2):227–31.
363. Pelayo R, Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, et al. Polyregional and hemispheric syndromes: a study of these uncommon first attacks in a CIS cohort. *Mult Scler*. 2007 Jul;13(6):731–6.
364. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7–12.
365. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol*. 2008 Jun;65(6):727–32.
366. Tintore, Rovira, Rio, Nos, Grive, Tellez, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Am J Ophthalmol*. 2005 Apr 30;139(5):2–2.
367. Tintoré M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Rio J, Auger C, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010 Nov 22;75(21):1933–8.
368. Lünemann JD, Tintoré M, Messmer B, Strowig T, Rovira A, Perkal H, et al. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 Jan 31;67(2):159–69.
369. Lucas RMR, Ponsonby A-LA, Dear KK, Valery PP, Pender MPM, Burrows JM, et al. Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination. *Neurology*. 2011 Jul 25;77(4):371–9.
370. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1869–88.
371. Lucas RM, Ponsonby A-L, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor BV, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology*. 2011 Feb 8;76(6):540–8.
372. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2832–8.

373. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler*. 2015 Jul;21(8):1013-24.
374. Kelly MA, Cavan DA, Penny MA, Mijovic CH, Jenkins D, Morrissey S, et al. The influence of HLA-DR and -DQ alleles on progression to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *Hum Immunol*. 1993 Jun 30;37(3):185-91.
375. Horakova DD, Zivadinov RR, Weinstock-Guttman BB, Havrdova EE, Tamaño-Blanco MM, Tyblova MM, et al. HLA DRB1*1501 is only modestly associated with lesion burden at the first demyelinating event. *J Neuroimmunol*. 2011 Jun 30;236(1-2):76-80.
376. De Jager PL, Chibnik LB, Cui J, Reischl J, Lehr S, Simon KC, et al. Integration of genetic risk factors into a clinical algorithm for multiple sclerosis susceptibility: a weighted genetic risk score. *The Lancet Neurology*. 2009 Nov 30;8(12):1111-9.
377. Polman CC, Kappos LL, Freedman MSM, Edan GG, Hartung H-PH, Miller DHD, et al. Subgroups of the BENEFIT study: risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b. *Journal of Neurology*. 2008 Mar 31;255(4):480-7.
378. Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen SR, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. *Journal of Neurology*. 2009 Jul;256(7):1061-6.
379. Dobson RR, Ramagopalan SS, Giovannoni GG. The effect of gender in clinically isolated syndrome (CIS): a meta-analysis. *Multiple Sclerosis*. 2012 Apr 30;18(5):600-4.
380. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001 May 18;357(9268):1576-82.
381. Jacobs LDL, Beck RWR, Simon JHJ, Kinkel RPR, Brownscheidle CMC, Murray TJT, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 27;343(13):898-904.
382. Kwakkel G, Kollen BJ. Predicting activities after stroke: what is clinically relevant? *Int J Stroke*. 2012 Dec 24;8(1):25-32.
383. Pelayo R, Montalban X, Minoves T, Moncho D, Rio J, Nos C, et al. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? *Multiple Sclerosis*. 2010 Jan 5;16(1):55-61.

384. Fisniku LKL, Brex PAP, Altmann DRD, Miszkiel KAK, Benton CEC, Lanyon RR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Audio, Transactions of the IRE Professional Group on*. 2008 Feb 29;131(Pt 3):808–17.
385. Ruet A, Deloire MSA, Ouallet J-C, Molinier S, Brochet B. Predictive factors for multiple sclerosis in patients with clinically isolated spinal cord syndrome. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011 Mar;17(3):312–8.
386. Nielsen JM, Pohl C, Polman CH, Barkhof F, Freedman MS, Edan G, et al. MRI characteristics are predictive for CDMS in monofocal, but not in multifocal patients with a clinically isolated syndrome. *BMC Neurol*. 2008 Dec 31;9:19–9.
387. Odenthal A, Coulthard C. The Prognostic Utility of MRI in Clinically Isolated Syndrome: A Literature Review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Mar;36(3):425-31
388. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2014 Dec;21(12):2065-71
389. Tintoré M, Rovira A, Ró J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Jul;138(Pt 7):1863–74.
390. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM. Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definite multiple sclerosis. *Multiple Scler*. 2010 Feb;16(2):156-65..
391. Di Filippo M, Anderson VM, Altmann DR. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Feb;81(2):204-8.
392. Summers M, Swanton J, Fernando K. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Aug;79(8):955-8
393. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2004 Jan 31;61(2):217–21.
394. Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 7;365(23):2188–97.

395. Calabrese M, Federle L, Bernardi V, Rinaldi F, Favaretto A, Varagnolo MC, et al. The association of intrathecal immunoglobulin synthesis and cortical lesions predicts disease activity in clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012 Feb;18(2):174–80.
396. Papadopoulou A, Müller-Lenke N, Naegelin Y, Kalt G, Bendfeldt K, Kuster P, et al. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Sep;19(10):1290–6.
397. Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Miszkil KA, Crum WR, et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002 Jul 31;73(2):141–7.
398. Zivadinov R, Havrdova E, Bergsland N, Tyblova M, Hagemeyer J, Seidl Z, et al. Thalamic Atrophy Is Associated with Development of Clinically Definite Multiple Sclerosis. 2013 Sep 1;268(3):831–41.
399. Kalincik T, Vaneckova M, Tyblova M, Krasensky J. Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e50101.
400. Iannucci G, Tortorella C, Rovaris M, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Prognostic value of MR and magnetization transfer imaging findings in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis at presentation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Jun;21(6):1034–8.
401. Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Perini P, et al. The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2011 Jul 19;77(3):257–63.
402. Henry RG, Shieh M, Okuda DT. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Nov;79(11):1236–44.
403. Sbardella E, Tomassini V, Stromillo ML. Pronounced focal and diffuse brain damage predicts short-term disease evolution in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2011. Dec;17(12):1432–40.
404. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*. 2010. Jun 8;74(23):1868–76.

405. Audoin B, Ibarrola D, Malikova I, Soulier E. Onset and underpinnings of white matter atrophy at the very early stage of multiple sclerosis—a two-year longitudinal MRI/MRSI study of corpus callosum. *Mult Scler*. 2007 Jan;13(1):41-51.
406. Pagani E, Filippi M, Rocca MA, Horsfield MA. A method for obtaining tract-specific diffusion tensor MRI measurements in the presence of disease: application to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2005 May 15;26(1):258-65. Epub 2005 Feb 25.
407. Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Stosic-Opincal T, Kacar K, et al. Intrinsic damage to the major white matter tracts in patients with different clinical phenotypes of multiple sclerosis: a voxelwise diffusion-tensor MR study. *Radiology*. 2011 Jul 31;260(2):541–50.
408. Raz E, Cercignani M, Sbardella E, Totaro P, Pozzilli C, Bozzali M, et al. Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis: Voxelwise Regional Investigation of White and Gray Matter 1. *Radiology*. Radiological Society of North America, Inc; 2010 Jan;254(1):227–34.
409. Raz E, Cercignani M, Sbardella E, Totaro P, Pozzilli C, Bozzali M, et al. Gray- and White-Matter Changes 1 Year after First Clinical Episode of Multiple Sclerosis: MR Imaging. *Radiology*. 2010 Oct 18;257(2):448–54.
410. Fernando KTMK, McLean MAM, Chard DTD, MacManus DGD, Dalton CMC, Miszkil KAK, et al. Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain*. 2004 May 31;127(Pt 6):1361–9.
411. Rocca MA, Agosta F, Sormani MP, Fernando K, TintorÃ M, Korteweg T, et al. A three-year, multi-parametric MRI study in patients at presentation with CIS. *Journal of Neurology*. 2008 Apr 30;255(5):683–91.
412. Traboulsee A, Dehmeshki J, Brex PA, Dalton CM. Normal-appearing brain tissue MTR histograms in clinically isolated syndromes suggestive of MS. *Neurology*. 2002. 2002 Jul 9;59(1):126-8.
413. Fernando KTM, Tozer DJ, Miszkil KA, Gordon RM, Swanton JK, Dalton CM, et al. Magnetization transfer histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain*. 2005 Dec;128(Pt 12):2911–25.
414. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, Tscherner M, et al. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011 Feb 1;17(2):173–80.

415. Gallo A, Rovaris M, Benedetti B, Sormani MP. A brain magnetization transfer MRI study with a clinical follow up of about four years in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007 Jan;254(1):78-83
416. Pantano PP, Iannetti GDG, Caramia FF, Mainero CC, Di Legge SS, Bozzao LL, et al. Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain*. 2002 Jun 30;125(Pt 7):1607-15.
417. Rocca MA, Colombo B, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *The Lancet Neurology*. 2005 Sep 30;4(10):618-26.
418. Rocca MA, Mezzapesa DM, Ghezzi A. A widespread pattern of cortical activations in patients at presentation with clinically isolated symptoms is associated with evolution to definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 May;26(5):1136-9.
419. Liu Y, Liang P, Duan Y, Jia X, Yu C, Zhang M, et al. Brain plasticity in relapsing-remitting multiple sclerosis: evidence from resting-state fMRI. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011 May 15;304(1-2):127-31.
420. Okuda DTD, Mowry EME, Beheshtian AA, Waubant EE, Baranzini SES, Goodin DSD, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009 Mar 2;72(9):800-5.
421. Siva A, Saip S, Altintas A, Jacob A, Keegan BM, Kantarci OH. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Multiple Sclerosis*. 2009 Aug;15(8):918-27.
422. Tintoré M, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008 Mar 25;70(13 Pt 2):1079-83.
423. MD DMC, MD PXM. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*; 2013 Dec 5;13(1):113-26.
424. Gnanapavan S, Hegen H, Khalil M, Hemmer B, Franciotta D, Hughes S, et al. Guidelines for uniform reporting of body fluid biomarker studies in neurologic disorders. *Neurology*. 2014 Aug 22. Sep 23;83(13):1210-6
425. Boscá I, Magraner MJ, Coret F, Álvarez-Cermeño JC, Simó-Castelló M, Villar LM, et al. The risk of relapse after a clinically isolated syndrome is related to the pattern of oligoclonal bands. *J Neuroimmunol*. 2010 Sep 14;226(1-

- 2):143–6.
426. Magraner MJ, Bosca I, Simó-Castelló M, García-Martí G, Alberich-Bayarri A, Coret F, et al. Brain atrophy and lesion load are related to CSF lipid-specific IgM oligoclonal bands in clinically isolated syndromes. *Neuroradiology*. 2012 Jan;54(1):5–12.
427. Schneider R, Euler B, Rauer S. Intrathecal IgM-synthesis does not correlate with the risk of relapse in patients with a primary demyelinating event. *Eur J Neurol*. 2007 Aug;14(8):907–11.
428. Orbach R, Gurevich M, Achiron A. Interleukin-12p40 in the spinal fluid as a biomarker for clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2014 Jan;20(1):35–42.
429. Sbardella E, Greco A, Stromillo ML, Prosperini L, Puopolo M, Cefaro LA, et al. Isoprostanes in clinically isolated syndrome and early multiple sclerosis as biomarkers of tissue damage and predictors of clinical course. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(4):411–7.
430. Freedman MS, Laks J, Dotan N, Altstock RT, Dukler A, Sindic CJM. Anti-alpha-glucose-based glycan IgM antibodies predict relapse activity in multiple sclerosis after the first neurological event. *Multiple Sclerosis*. 2009 Apr;15(4):422–30.
431. Arrambide G, Espejo C, Yarden J, Fire E, Spector L. Serum Biomarker gMS-Classifer2: Predicting Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e59953.
432. Freedman MS, Metzigg C, Kappos L, Polman CH, Edan G, Hartung HP, et al. Predictive nature of IgM anti- α -glucose serum biomarker for relapse activity and EDSS progression in CIS patients: a BENEFIT study analysis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012 Jul;18(7):966–73.
433. Avsar T, Korkmaz D, Tütüncü M, Demirci NO, Saip S, Kamasak M, et al. Protein biomarkers for multiple sclerosis: semi-quantitative analysis of cerebrospinal fluid candidate protein biomarkers in different forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012 Aug;18(8):1081–91.
434. Fialová L, Bartos A, Švarcová J, Zimova D, Kotoucova J, Malbohan I. Serum and cerebrospinal fluid light neurofilaments and antibodies against them in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2013 Sep 14;262(1-2):113–20.
435. Disanto G, Adiutori R, Dobson R, Martinelli V, Dalla Costa G, Runia T, et al. Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Feb 25

436. Tortorella C, Drenzo V, Taurisano P, Romano R, Ruggieri M, Zoccolella S, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament tracks fMRI correlates of attention at the first attack of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Apr;21(4):396-401
437. Brettschneider JJ, Tumani HH, Kiechle UU, Muche RR, Richards GG, Lehmsiek VV, et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PLoS ONE*. 2008 Dec 31;4(11):e7638-8.
438. Liguori M, Quattieri A, Tortorella C, Drenzo V, Bagalà A, Mastrapasqua M, et al. Proteomic profiling in multiple sclerosis clinical courses reveals potential biomarkers of neurodegeneration. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e103984.
439. Keller A, Leidinger P, Steinmeyer F, Stähler C, Franke A, Hemmrich-Stanisak G, et al. Comprehensive analysis of microRNA profiles in multiple sclerosis including next-generation sequencing. *Multiple Sclerosis*. 2014 Feb 28;20(3):295-303.
440. Berger T, Rubner P, Schautzer F, Egg R. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):139-45.
441. Kuhle J, Pohl C, Mehling M, Edan G, Freedman MS, Hartung H-P, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2007 Jan 24;356(4):371-8.
442. Pelayo R, Tintoré M, Montalbán X, Rovira A, Espejo C, Reindl M, et al. Antimyelin antibodies with no progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25;356(4):426-8.
443. Costa C, Arrambide G, Tintoré M, Castillo J, Sastre-Garriga J, Tur C, et al. Value of NMO-IgG determination at the time of presentation as CIS. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1608-11.
444. MD PGC, De Stefano MD PN, MD PMSF, MD PFB, MD PCHP, MD PBMU, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012 Jan;11(1):33-41.
445. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2009 Oct 30;374(9700):1503-11.

446. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2014 Sep 10;13(10):977–86.
447. Filippi MM, Rovaris MM, Inglese MM, Barkhof FF, De Stefano NN, Smith SS, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2004 Oct 22;364(9444):1489–96.
448. De Stefano N, Comi G, Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Uitdehaag BMJ, et al. Efficacy of subcutaneous interferon β -1a on MRI outcomes in a randomised controlled trial of patients with clinically isolated syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014 Jun;85(6):647–53.
449. Kappos LL, Freedman MSM, Polman CHC, Edan GG, Hartung H-PH, Miller DHD, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *The Lancet*. 2007 Aug 3;370(9585):389–97.
450. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Clin Pract Neurol*. 2009 Apr 30;5(5):256–66.
451. Filippi M, Rocca MA. Preventing brain atrophy should be the gold standard of effective therapy in MS (after the first year of treatment): No. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Jul 1;19(8):1005–6.
452. Pittock SJS, Mayr WTW, McClelland RLR, Jorgensen NWN, Weigand SDS, Noseworthy JHJ, et al. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology*. 2004 Jan 12;62(1):51–9.
453. Rovira AA, Pericot II, Alonso JJ, Rio JJ, Grivé EE, Montalban XX. Serial diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of acute large demyelinating brain lesions: case report. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 May 31;23(6):989–94.
454. Giorgio AA, Battaglini MM, Rocca MAM, De Leucio AA, Absinta MM, van Schijndel RR, et al. Location of brain lesions predicts conversion of clinically isolated syndromes to multiple sclerosis. *Neurology*. 2013 Jan 14;80(3):234–41.
455. Sanders EA, Arts RJ. Paraesthesiae in multiple sclerosis. *Journal of the*

- Neurological Sciences. 1986 Jul;74(2-3):297-305.
456. Poser CM, Boston University. Dept. of Neurology. The Diagnosis of multiple sclerosis. Thieme-Stratton Corp; 1984. 1 p.
457. O'Connor P, Kinkel R, Kremenchutzky M. Efficacy of intramuscular interferon beta-1a in patients with clinically isolated syndrome: analysis of subgroups based on new risk criteria. *Multiple Sclerosis*. 2009 May 29;15(6):728-34.
458. Schlaeger R, D'Souza M, Schindler C, Grize L, Kappos L, Fuhr P. Clinical Neurophysiology. *Clinical Neurophysiology [Internet]*. International Federation of Clinical Neurophysiology; 2012 Feb 1;123(2):406-10.
459. Klistorner AA, Graham SS, Fraser CC, Garrick RR, Nguyen TT, Paine MM, et al. Electrophysiological evidence for heterogeneity of lesions in optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Sep 30;48(10):4549-56.
460. Fraser CC, Klistorner AA, Graham SS, Garrick RR, Billson FF, Grigg JJ. Multifocal visual evoked potential latency analysis: predicting progression to multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006 May 31;63(6):847-50.
461. Samsen PP, Chuenkongkaew WLW, Masayaanon PP, Chirapapaisan NN, Ruangvaravate NN, Loket SS. A comparative study of visual evoked potentials in optic neuritis and optic neuritis with multiple sclerosis. *J Med Assoc Thai*. 2007 Jan 31;90(2):313-8.
462. Jung P, Beyerle A, Ziemann U. Multimodal evoked potentials measure and predict disability progression in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2008 May;14(4):553-6.
463. Pallix-Guyot MM, Guennoc A-MA, Blasco HH, de Toffol BB, Corcia PP, Praline JJ. Predictive value of motor evoked potentials in clinically isolated syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2011 Nov 30;124(6):410-6.
464. O'Connor P, Marchetti P, Lee L, Perera M. Evoked potential abnormality scores are a useful measure of disease burden in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1998 Sep;44(3):404-7.
465. Fuhr P, Borggreffe-Chappuis A, Schindler C, Kappos L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain*. 2001 Nov;124(Pt 11):2162-8.
466. Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, Medaglini S, Rossi P, Martinelli V, et al. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006 Sep;77(9):1030-5.

467. Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, Reiners K. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2006 Feb;12(1):58–65.
468. Casanova BB, Bosca II, Parra SS, Pascual AA, Coret FF. Early abnormalities in evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2006 Jul 31;12(4):521–2.
469. Schlaeger, Schindler, Grize, Kappos, Fuhr. Combined visual, motor and somatosensory evoked potentials as markers of clinical disability in early multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2007 Jan 31;118(2):0–0.
470. Matthews WB, Wattam-Bell JR, Pountney E. Evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis: a follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1982 Apr 1;45(4):303–7.
471. Nuwer MR, Packwood JW, Myers LW, Ellison GW. Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study. *Neurology*. 1987 Nov 1;37(11):1754–4.
472. Andersson TT, Sidén AA. Multimodality evoked potentials and neurological phenomenology in patients with multiple sclerosis and potentially related conditions. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1991 Feb 28;31(2):109–17.
473. Sater RAR, Rostami AMA, Galetta SS, Farber RER, Bird SJS. Serial evoked potential studies and MRI imaging in chronic progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 1999 Dec 14;171(2):79–83.
474. Invernizzi PP, Bertolasi LL, Bianchi MRM, Turatti MM, Gajofatto AA, Benedetti MDM. Prognostic value of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis: the EP score. *Journal of Neurology*. 2011 Apr 9;258(11):1933–9.
475. Margaritella N, Mendozzi L, Garegnani M, Nemni R, Colicino E, Gilardi E, et al. Exploring the predictive value of the evoked potentials score in MS within an appropriate patient population: a hint for an early identification of benign MS? *BMC Neurol*. 2012;12:80.
476. Margaritella NN, Mendozzi LL, Garegnani MM, Colicino EE, Gilardi EE, Deleonardis LL, et al. Sensory evoked potentials to predict short-term progression of disability in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2011 Nov 27;33(4):887–92.
477. Margaritella N, Mendozzi L, Tronci F, Colicino E, Garegnani M, Nemni R, et al. The evoked potentials score improves the identification of benign MS without cognitive impairment. *Eur J Neurol*. 2013 Oct;20(10):1423–5

478. Ramanathan S, Lenton K, Burke T, Gomes L, Storchenegger K, Yiannikas C, et al. The utility of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis prognostication. *J Clin Neurosci*. 2013 Jul 1.
479. Blanco R, Pérez-Rico C, Puertas-Muñoz I, Ayuso-Peralta L, Boquete L, Arevalo-Serrano J. Functional assessment of the visual pathway with multifocal visual evoked potentials, and their relationship with disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Feb;20(2):183-91
480. Schlaeger R, D'Souza M, Schindler C, Grize L, Kappos L, Fuhr P. Electrophysiological markers and predictors of the disease course in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Jan;20(1):51-6
481. Pérez-Rico C, Ayuso-Peralta L, Rubio-Pérez L, Roldán-Díaz I, Arévalo-Serrano J, Jiménez Jurado D, et al. Evaluation of visual structural and functional factors that predict the development of multiple sclerosis in clinically isolated syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Sep 4;55(10):6127-31
482. Lobsien D, Ettrich B, Sotiriou K, Classen J, Then Bergh F, Hoffmann K-T. Whole-Brain Diffusion Tensor Imaging in Correlation to Visual-Evoked Potentials in Multiple Sclerosis: A Tract-Based Spatial Statistics Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Jul 3.
483. Schlaeger R, Schindler C, Grize L, Dellas S, Radue EW, Kappos L, et al. Combined visual and motor evoked potentials predict multiple sclerosis disability after 20 years. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 Sep;20(10):1348-54.
484. Margaritella N, Mendozzi L, Garegnani M, Nemni R, Gilardi E, Pugnetti L. The EP-score to assess treatment efficacy in RRMS patients: a preliminary study. *Int J Neurosci*. 2014 May 8.
485. Schlaeger R, D'Souza M, Schindler C, Grize L, Kappos L, Fuhr P. Prediction of MS disability by multimodal evoked potentials: Investigation during relapse or in the relapse-free interval? *Clin Neurophysiol*. 2014 Sep;125(9):1889-92.
486. Reder AT, Oger JJ. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2004 May 12;62:1922-3.
487. Iglesias AA, Bauer JJ, Litztenburger TT, Schubart AA, Linington CC. T- and B-cell responses to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Glia*. 2001 Oct 31;36(2):220-34.
488. de Rosbo NNK, Milo RR, Lees MBM, Burger DD, Bernard CCC, Ben-Nun AA.

- Reactivity to myelin antigens in multiple sclerosis. Peripheral blood lymphocytes respond predominantly to myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Clin Invest.* 1993 Nov 30;92(6):2602–8.
489. Gaertner S, de Graaf KL, Greve B, Weissert R. Antibodies against glycosylated native MOG are elevated in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2004 Dec 28;63(12):2381–3.
490. Reindl M, Linington C, Brehm U, Egg R, Dilitz E, Deisenhammer F, et al. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain* 1999 Oct 31;122 (Pt 11)(11):2047–56.
491. Markovic M, Trajkovic V, Drulovic J, Mesaros S, Stojsavljevic N, Dujmovic I, et al. Antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences.* 2003 Jul 15;211(1-2):67–73.
492. Lampasona V, Franciotta D, Furlan R, Zanaboni S, Fazio R, Bonifacio E, et al. Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects. *Neurology.* 2004 Jun 8;62(11):2092–4.
493. Lim ET, Berger T, Reindl M, Dalton CM, Fernando K, Keir G, et al. Anti-myelin antibodies do not allow earlier diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005 Aug 1;11(4):492–4.
494. Khalil MM, Reindl MM, Lutterotti AA, Kuenz BB, Ehling RR, Gneiss CC, et al. Epitope specificity of serum antibodies directed against the extracellular domain of myelin oligodendrocyte glycoprotein: Influence of relapses and immunomodulatory treatments. *J Neuroimmunol.* 2006 Apr 30;174(1-2):10–0.
495. Tintoré MM, Rovira AA, Brieva LL, Grivé EE, Jardí RR, Borrás CC, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Multiple Sclerosis.* 2001 Nov 30;7(6):359–63.
496. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DPE, Kelly MA, Francis DA, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain.* 1993 Jan 31;116:135–46.
497. O'Riordan J. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain.* 1998 Mar 1;121(3):495–503.
498. Tomassini V, De Giglio L, Reindl M, Russo P, Pestalozza I, Pantano P, et al.

- Anti-myelin antibodies predict the clinical outcome after a first episode suggestive of MS. *Mult Scler*. 2007 Oct 31;13(9):1086–94.
499. Wang HH, Munger KKK, Reindl MM, O'Reilly EJE, Levin LIL, Berger TT, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies and multiple sclerosis in healthy young adults. *Neurology*. 2008 Oct 6;71(15):1142–6.
500. Lalive PH, Häusler MG, Maurey H, Mikaeloff Y, Tardieu M, Wiendl H, et al. Highly reactive anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies differentiate demyelinating diseases from viral encephalitis in children. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011 Mar;17(3):297–302.
501. Selter RC, Brilot F, Grummel V, Kraus V, Cepok S, Dale RC, et al. Antibody responses to EBV and native MOG in pediatric inflammatory demyelinating CNS diseases. *Neurology*. 2010 May 25;74(21):1711–5.
502. Di Pauli F, Mader S, Rostásy K, Schanda K, Bajer-Kornek B, Ehling R, et al. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. *Clin Immunol*. 2011 Mar;138(3):247–54.
503. Miyauchi A, Monden Y, Watanabe M, Sugie H, Morita M, Kezuka T, et al. Persistent presence of the anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody in a pediatric case of acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis. *Neuropediatrics*. 2014 May 31;45(3):196–9.
504. Baumann M, Sahin K, Lechner C, Hennes EM, Schanda K, Mader S, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014 Aug 13.
505. Rostasy K, Mader S, Hennes EM, Schanda K, Gredler V, Guenther A, et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Jul;19(8):1052–9.
506. Kezuka TT, Usui YY, Yamakawa NN, Matsunaga YY, Matsuda RR, Masuda MM, et al. Relationship between NMO-antibody and anti-MOG antibody in optic neuritis. *J Neuroophthalmol*. 2012 May 31;32(2):107–10.
507. Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):276–83.

ANEXO

ANEXO

Pelayo R, Tintoré M, Montalban X, Rovira A, Espejo C, Reindl M, Berger T *Antimyelin antibodies with no progression to multiple sclerosis NEJM 2007 356;4 426-8*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

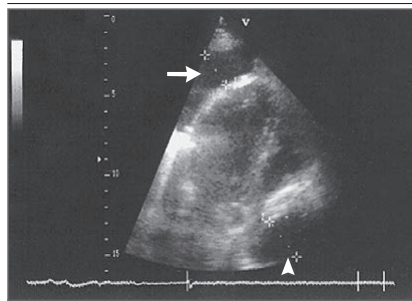


Figure 1. Transthoracic Two-Dimensional Echocardiogram. A subxiphoid view shows circumferential pericardial effusion (arrow) associated with left pleural effusion (arrowhead).

paired right atrial and ventricular filling. Emergency percutaneous drainage of the chest and surgical drainage of the subxiphoid pericardial cavity and abdominal cavity recovered 1800 ml, 450 ml, and 600 ml of clear fluid, respectively. The patient's condition improved dramatically, and she was weaned from the ventilator 1 hour later. Pelvic ultrasonography disclosed bilateral ovarian enlargement. The plasma level of human chorionic gonadotropin beta subunit was 127 IU per liter. The patient was discharged from the intensive care unit on day 11 but had a spontaneous abortion on day 30.

We are not aware of previous reports of the ovarian hyperstimulation syndrome with cardiac tamponade and bilateral pleural effusions. Rare cases of isolated right-sided pleural effusion have been described.² In a Belgian multicenter study of 128 patients with the ovarian hyperstimulation syndrome, only 4 patients (3%) had pericardial effusions, without tamponade.³ In our patient, the echocardiographic findings suggest that right

pleural effusion may have contributed to the cardiac compression, as previously described.⁴

Because individual responses to the induction of ovulation are unpredictable, prevention of the ovarian hyperstimulation syndrome is difficult. The main risk factors are an age of less than 35 years, a history of the polycystic ovary syndrome, pregnancy, and an exaggerated ovarian response, with serum estradiol levels of more than 200 pg per milliliter and the presence of more than 10 follicles at the end of the stimulation period.³

In 2003, a total of 122,872 assisted-reproduction procedures were reported in the United States.⁵ The widespread use of such procedures underscores the need for recognition of the complications. Physicians should be aware that cardiac tamponade is a rare but life-threatening potential complication of the ovarian hyperstimulation syndrome.

Frédéric Le Saché, M.D.
Alain Dibie, M.D.
Christian Lamer, M.D.
Institut Mutualiste Montsouris
75014 Paris, France
christian.lamer@imm.fr

1. Budev MM, Arroliga AC, Falcone T. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:Suppl:S301-S306.
2. Thomas F, Kalfon P, Niculescu M. Acute respiratory failure, lactic acidosis, and shock associated with a compressive isolated right pleural effusion following ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Med* 2003;114:165-6.
3. Delvigne A, Dubois M, Battheu B, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicenter study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod* 1993;8:1361-6.
4. Kaplan LM, Epstein SK, Schwartz SL, Cao QL, Pandian NG. Clinical, echocardiographic, and hemodynamic evidence of cardiac tamponade caused by large pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:904-8.
5. Wright VC, Chang J, Jeng G, Macaluso M. Assisted reproductive technology surveillance — United States, 2003. *MMWR Surveill Summ* 2006;55(SS-4):1-22. (Also available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5504a1.htm>.)

Antimyelin Antibodies with No Progression to Multiple Sclerosis

TO THE EDITOR: The presence of antibodies against myelin, myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), and myelin basic protein (MBP) in serum from patients with a clinically isolated syndrome and multiple lesions detected on magnetic resonance imaging (MRI) has been associated with the more rapid development of a second neurologic event and conversion to clinically def-

inite multiple sclerosis. However, there is controversy concerning this issue.¹⁻³ Discordant results have not been explained, but clinical or laboratory differences in assay methods have been identified as possible causes. We investigated whether the presence of serum antibodies against MBP and MOG in patients with a clinically isolated syndrome was associated with the rate of and time

CORRESPONDENCE

Table 1. Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis among 114 Patients with a Clinically Isolated Syndrome, According to Antibody Status.*

| Antibody Status | No. of Patients | Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis | Time to Conversion among Patients with a Relapse | |
|---|-----------------|--|--|-----------|
| | | | Median | Range |
| | | no. (%) | mo | |
| Negative for anti-MOG and anti-MBP antibodies | 42 | 23 (54.8) | 12.9 | 1.5–57.4 |
| Positive for anti-MOG antibodies and negative for anti-MBP antibodies | 44 | 30 (68.2) | 14.8 | 1.7–104.4 |
| Positive for anti-MOG and anti-MBP antibodies | 18 | 7 (38.9) | 13.7 | 4.1–18.7 |
| Negative for anti-MOG antibodies and positive for anti-MBP antibodies | 10 | 3 (30.0) | 20.4 | 9.0–72.2 |

* The characteristics were compared by means of one-way analysis of variance, chi-square testing, or Kruskal–Wallis testing ($P>0.05$ for all comparisons).

to conversion to clinically definite multiple sclerosis. We used the same laboratory methods as the investigators who reported such an association.¹

Our study was based on longitudinal clinical, cerebrospinal fluid, and MRI data prospectively collected from a cohort of patients with a clinically isolated syndrome; recruitment started in 1995.^{4,5} Brain MRI was performed within 3 months after the first demyelinating event. From the total cohort of 463 patients, only the 290 patients with frozen serum samples were considered for inclusion in these analyses. There were no significant differences in demographic, clinical, or MRI characteristics between the group with preserved serum samples and the group without preserved samples. A total of 114 patients with a clinically isolated syndrome were included in the analysis. We used the same inclusion criteria that were used previously⁴: abnormal baseline MRI as described by Fazekas et al., at least 1 year of follow-up, and a positive test for oligoclonal bands. Serum samples were evaluated by technicians who were not aware of the clinical status of the patients. Antibody tests were determined according to a previously described technique.^{3,6,7} We compared the characteristics of the patients and their disease according to antibody status by means of one-way analysis of variance, chi-square testing, or Kruskal–Wallis testing. A P value of 0.05 or lower was considered to indicate statistical significance.

After a mean (\pm SD) follow-up period of 46.7 \pm 21.2

months, there were no significant differences in the rate of conversion to clinically definite multiple sclerosis according to antibody status. Moreover, among patients with conversion to clinically definite multiple sclerosis during the study period, no significant differences in the median time to conversion were found between patients with and those without antimyelin antibodies (Table 1).

Our study, which used the same assay as that used in the previously reported study,¹ did not show an association between the presence of antimyelin antibodies and a higher or earlier rate of conversion to clinically definite multiple sclerosis.

Raul Pelayo, M.D.
 Mar Tintoré, M.D.
 Xavier Montalban, M.D.
 Alex Rovira, M.D.
 Carmen Espejo, Ph.D.
 Vall d'Hebron University Hospital
 08035 Barcelona, Spain
 Markus Reindl, Ph.D.
 Thomas Berger, M.D.
 Innsbruck Medical University
 A-6020 Innsbruck, Austria

1. Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003;349:139–45.
2. Lampasona V, Franciotta D, Furlan R, et al. Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects. *Neurology* 2004;62:2092–4.
3. Lim ET, Berger T, Reindl M, et al. Anti-myelin antibodies do not allow earlier diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11:492–4.

CORRESPONDENCE

4. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27-30.
5. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005;57:210-5.
6. Reindl M, Linington C, Brehm U, et al. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain* 1999;122:2047-56.
7. Egg R, Reindl M, Deisenhammer F, Linington C, Berger T. Anti-MOG and anti-MBP antibody subclasses in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001;7:285-9.

Correspondence Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.

INSTRUCTIONS FOR LETTERS TO THE EDITOR

Letters to the Editor are considered for publication, subject to editing and abridgment, provided they do not contain material that has been submitted or published elsewhere. Please note the following: •Letters in reference to a *Journal* article must not exceed 175 words (excluding references) and must be received within three weeks after publication of the article. Letters not related to a *Journal* article must not exceed 400 words. All letters must be submitted over the Internet at <http://authors.nejm.org>. •A letter can have no more than five references and one figure or table. •A letter can be signed by no more than three authors. •Financial associations or other possible conflicts of interest must be disclosed. (Such disclosures will be published with the letters. For authors of *Journal* articles who are responding to letters, this information appears in the original articles.) •Include your full mailing address, telephone number, fax number, and e-mail address with your letter.

Our Web site: <http://authors.nejm.org>

We cannot acknowledge receipt of your letter, but we will notify you when we have made a decision about publication. Letters that do not adhere to these instructions will not be considered. Rejected letters and figures will not be returned. We are unable to provide prepublication proofs. Submission of a letter constitutes permission for the Massachusetts Medical Society, its licensees, and its assignees to use it in the *Journal's* various print and electronic publications and in collections, revisions, and any other form or medium.

